

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

Année 1927

N° 50

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT VÉTÉRINAIRE
(DIPLOME D'ÉTAT)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1927

PAR

LE GUILLERMIC Paul

Né le 3 Avril 1898, à Saint-Jouan-de-l'Isle (Côtes-du-Nord)

DE LA TOXICITÉ
DE LA
LIQUEUR DE FOWLER
CHEZ LE CHIEN

JURY { *Président* : M. TIFFENEAU, professeur à la Faculté de Médecine
 { *Assesseurs* { M. ROBIN, } professeurs à l'École Nationale
 { M. NICOLAS } Vétérinaire d'Alfort.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1927

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT
Année 1927. N° 50

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT VÉTÉRINAIRE
(DIPLOME D'ÉTAT)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1927

PAR

LE GUILLERMIC Paul

Né le 3 Avril 1898, à Saint-Jouan-de-l'Isle (Côtes-du-Nord)

DE LA TOXICITÉ
DE LA
LIQUEUR DE FOWLER
CHEZ LE CHIEN

JURY { *Président* : M. TIFFENEAU, professeur à la Faculté de Médecine
 { *Assesseurs* { M. ROBIN, } professeurs à l'École Nationale
 { M. NICOLAS } Vétérinaire d'Alfort.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1927

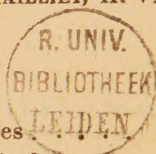
PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'ÉCOLE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

Directeurs honoraires : MM. P.-J. CADOT et H. VALLÉE.

Directeur : M. E. NICOLAS.

Professeurs honoraires : MM. G. BARRIER, Inspecteur général honoraire des Écoles Vétérinaires, P.-J. CADOT, A. RAILLIET, H. VALLÉE.

PROFESSEURS



Anatomie descriptive des mammifères domestiques	MM. BRESSOU.
Physiologie, thérapeutique générale, matière médicale.	MAIGNON.
Physique et chimie médicales, toxicologie, pharmacie :	NICOLAS
Parasitologie et maladies parasitaires, clinique ; histoire naturelle médicale	HENRY.
Pathologie médicale des équidés et des carnassiers, clinique ; sémiologie et propédeutique, jurisprudence.	ROBIN
Pathologie chirurgicale des équidés et des carnassiers, clinique ; anatomie chirurgicale, médecine opératoire et ferrure.	COQUOT.
Pathologie bovine, ovine, caprine, porcine et aviaire, clinique ; médecine opératoire, obstétrique.	MOUSSU.
Pathologie générale et microbiologie, maladies microbiennes et police sanitaire, clinique	PANISSET.
Histologie et embryologie, anatomie pathologique, inspection des denrées alimentaires ; autopsies.	PETIT (G.).
Hygiène et agronomie ; zootechnie et économie rurale.	DECHAMBRE

CHEFS DE TRAVAUX

MM. DELMER.

LEBLOIS.

LESBOUYRIES.

MM. MONVOISIN.

MOUSSU (R.).

PETIT (M.).

VERGE.

La Faculté de Médecine et l'École Vétérinaire déclarent que les opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner ni approbation, ni improbation.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TIFFENEAU

Qui a bien voulu nous faire l'honneur de présider notre thèse.

A MESSIEURS LES PROFESSEURS

NICOLAS ET ROBIN

Respectueux remerciements pour les précieux conseils qu'ils nous ont prodigués.

A MES MAITRES DE L'ÉCOLE D'ALFORT

A MA FEMME

A MES PARENTS

A MADAME RIGAL

A MES FRÈRES ET SŒURS

A MES NEVEU ET NIÈCES

A MA FAMILLE

A MES AMIS

INTRODUCTION

Dans ce modeste travail qui marque l'achèvement théorique de nos études vétérinaires nous avons essayé de rechercher la limite de toxicité de la liqueur de Fowler chez le chien.

Notre expérience personnelle ne nous permettant pas de traiter le sujet avec l'autorité nécessaire, nous avons eu recours à nos Maîtres MM. les Professeurs Nicolas et Robin, qui non seulement nous ont guidé dans le choix de notre travail, mais ont, avec une obligeance extrême, mis à notre disposition leur laboratoire, leur expérience et, surtout, ce qui nous fut très précieux : leurs conseils ; nous sommes heureux de leur manifester ici notre reconnaissance.

Nous avons d'abord voulu comparer la toxicité des différents arsenicaux employés en médecine vétérinaire ; la difficulté de nous procurer un nombre suffisant de sujets d'expérience nous a contraint à limiter notre travail à la toxicité de la liqueur de Fowler.

Dans la première partie de ce travail nous rappelons les travaux traitant des arsenicaux et les expériences ayant trait à leur toxicité.

Dans la deuxième partie, il nous a paru utile d'étudier particulièrement la toxicité de l'acide arsénieux, base de la liqueur de Fowler.

Dans la troisième partie, nous avons recherché à fixer la dose minima mortelle dans l'intoxication provoquée par la pénétration d'une seule dose de liqueur de Fowler ; nous étudions également dans cette partie la symptomatologie, et l'anatomie pathologique de l'intoxication.

Enfin dans la dernière partie, nous avons recherché la plus petite dose qui puisse amener des accidents d'intoxication cliniquement perceptibles.

DE LA TOXICITÉ
DE LA
LIQUEUR DE FOWLER
CHEZ LE CHIEN

PREMIÈRE PARTIE

HISTORIQUE

La médication arsenicale qu'elle soit externe ou interne, date de la plus haute antiquité.

Les Chinois employaient, comme purgatif, l'eau ayant séjourné dans les vases en arsenic ; on estime actuellement que cette action n'est obtenue qu'avec des doses toxiques.

Les Hindous vantaient contre certaines fièvres « les pilules de Tanjore » à base d'arsenic. Les Grecs se servaient contre les affections de la peau, de dépôts arsenicaux retirés des fours où l'on préparait les bronzes : Dioscoride, Celse, Galien ont mentionné les propriétés dépilatoires et parasitocides de l'orpiment en même temps que l'heureuse influence que ces mêmes composés exerçaient sur la toux opiniâtre, la dyspnée, lorsqu'ils étaient employés à l'intérieur.

Pline recommandait chez les malades atteints d'asthme, de toux opiniâtre, les vapeurs arsenicales résultant de la combustion du réalgar avec du bois de cèdre. Dioscoride codifie l'emploi de l'acide arsénieux et décrit l'orpiment comme un corps impur la « Sandaraque » (La sandaraque représente aujourd'hui un corps tout différent : la collophane).

Olympiodore au ^v^e siècle semble avoir connu l'arsenic métallique.

Basile Valentin indique les propriétés actives de l'arsenic dont l'ignorance rend l'usage périlleux.

Au moyen âge l'emploi de l'arsenic sublimé (acide arsénieux) devient fréquent ; voici d'après Hœfer *Histoire de la chimie* les conseils donnés par Charles le Mauvais au ménestrel Woudretton, chargé d'empoisonner le roi Charles VI, les ducs de Valois, de Bourgogne et de Bourbon.

« Tu vas à Paris, tu porras faire grand service se
« tu le veulx. Se tu veulx faire ce que je diroy, je te
« ferroi tout aise et moult bien. Tu feras ainsi ; il
« est une chose qui se appelle arsenic sublimat. Si
« un homme mangeoit aussi gros qu'un pois, jamais
« ne vivroit. Tu en trouveras, à Pampelune, à
« Bordeaux, à Bayonne et par toutes les bonnes
« villes où tu passeras, es hotels des apothi-
« caires. Prends de cela et fais en de la poudre,
« et quand tu seras, dans la maison du Comte de
« Valois, son père, le duc de Valois, de Bourgogne,
« de Berry et de Bourbon, tray toi près de la cuisine,
« du dressouër, de la bouteillerie, ou de quelques

« autres lieux, où tu verras mieulx ton point, de cette
« poudre, mets en potage, viande, ou vins, au cas
« ou tu pourras faire à ta seureté, autrement ne le
« fay point. »

Dès le ^{xv}^e siècle, l'empoisonnement arsenical est connu et décrit en Italie : Lucrèce Borgia fit un terrible usage de ce poison. Alexandre VI et un de ses fils furent victimes d'un empoisonnement arsenical. L'acide arsénieux entrain dans la composition de la célèbre « acqua Toffana ».

En France, dans les empoisonnements célèbres commis par la marquise de Brinvilliers et son amant Sainte Croix, il est probable que l'acide arsénieux fut employé par eux ainsi que par de nombreux criminels qu'eut à juger plus tard la Chambre ardente.

Trachénius au milieu du ^{xvii}^e siècle décrit ainsi les effets de l'arsenic qu'il a éprouvé sur lui-même : « ayant chauffé de l'arsenic dans un vaisseau fermé pour le rendre fixe, il ouvrit le vaisseau et aspira une vapeur qui produisit dans sa bouche une sensation sucrée extraordinaire.

« Mais au bout d'une demi-heure, j'éprouvais, dit-il, une contraction douloureuse à l'estomac, accompagnée d'un mouvement convulsif de tous les membres ; la respiration devint difficile. Je rendais des urines sanguinolentes et accompagnées d'une chaleur brûlante. Aussitôt je fus atteint de coliques et de contractures des muscles pendant l'espace d'une heure et demie ». Il ajoute qu'il se rétablit en buvant du lait, mais resta longtemps affaibli.

Depuis cette époque et dans le cours des siècles qui suivirent, l'arsenic fut successivement réhabilité, abandonné, réhabilité, mais c'est surtout à partir du XVIII^e siècle que les médicaments arsenicaux, du moins en ce qui concerne leur usage interne, furent l'objet des plus grandes controverses. Ils eurent leurs défenseurs opiniâtres et leurs détracteurs acharnés.

Les travaux de Pearson, et de Fowler en Angleterre, de Harrless, en Allemagne, de Caseneuve, Trousseau, Bidoux, Boudin, Germain, en France, assurèrent aux arsenicaux une place définitive et indiscutée, en thérapeutique.

On les utilise comme reconstituants généraux, mettant à profit leur action stimulante, leurs propriétés régénératrices et cellulaires.

Cependant, les propriétés antiparasitaires de l'arsenic s'étaient déjà révélées dans le traitement de la syphilis.

Requard associait volontiers l'arsenic au mercure en prescrivant, dès 1856, la liqueur de Donovan-Ferrari qui contenait l'iodure d'arsenic, mais les médecins ne s'adressaient à ces arsenicaux minéraux qu'en les maniant avec prudence et réserve, en raison de leur toxicité bien connue.

Pourtant certains dérivés organiques venaient d'être découverts : la liqueur fumante par Cadet et Gassicourt (1760); l'acide cacodylique par Bunsen en 1837; l'acide méthylarsénique par Bayer en 1858; l'arsénanilide par Béchamp (1863).

Les belles recherches d'Armand Gautier, sur la présence de l'arsenic dans l'organisme posent la question des composés organiques et les font rentrer dans le domaine de la pratique. A la suite de ces travaux, Erlich découvre le 606 puis le 914 et Mouneyrat l'hectine.

On découvre ensuite le sulfarsénol, le galyl.

Fourneaux étudie les acides arséniques et, en collaboration avec M. et Mme Trefouël Navarro Martin, découvre le stovarsol et en préconise l'emploi comme agent curatif de la syphilis.

Dans l'histoire de l'arsenic il est curieux de constater que ce sont les propriétés thérapeutiques de ses composés et non leur toxicité qui ont attiré l'attention des premiers observateurs, mais celle-ci a été par la suite l'objet de nombreux travaux.

L'étude des symptômes de l'arsenicisme est beaucoup moins vieille. Jusqu'à G. Brouardel en 1897, on ne trouve que des travaux incomplets, surannés, et l'expérimentation n'a pas été conduite avec les méthodes employées aujourd'hui dans les laboratoires.

Dans ces travaux rappelons ceux de : Fourcade-Prunet qui, en 1821, expérimentent l'arsenic sur les diverses espèces animales ; de Chansarel qui, en 1824, constate des lésions du tube digestif chez les chiens (arsenic placé sous la peau).

Il faut encore signaler les expériences d'Orfila en 1843, et de Bazin en 1862, sur les affections cutanées. Ils signalent des éruptions sur la peau avec du vert

de Scheele et l'iodure d'arsenic incorporé à l'axonge.

Devergie applique sur la peau de deux animaux de même espèce chez l'un l'arsenite de soude, chez l'autre de l'acide arsénieux et constate que le premier meurt cinq à six fois plus vite que le deuxième.

Notons les expériences de Schmidt, de Sturwage, sur les poules et des chats, Brettschneider sur divers animaux.

Lolliot, *Physiologie de l'arsenic* en 1868, fait quelques expériences sur des animaux et insiste sur les résultats obtenus : abaissement de la température, et diminution de la quantité d'urée urinaire. Raimondi empoisonne les lapins d'une façon chronique et constate l'hypoglobulie.

Alexander dans sa thèse de Breslau fait des recherches sur les paralysies arsenicales.

Au laboratoire de Gautier, Scolosuboff, vers 1875, trouve l'arsenic dans les organes centraux.

Chapuis en 1880 fait des expériences sur l'influence des corps gras sur l'absorption de l'arsenic et conclut à la diminution de la toxicité.

Viratel en 1895 étudie dans sa thèse l'influence de l'arsenic sur la nutrition.

Vialolli en 1892, étudie les troubles génitaux provoqués par l'usage prolongé des préparations arsenicales.

Citons les expériences de Wurz sur le choléra arsenical en 1892 ; de Brouardel en 1897 qui dans son mémoire étudie les effets de l'arsenic sur l'organisme, montre les variations de toxicité avec l'âge,

l'espèce, etc., et expérimente sur des lapins et des cobayes.

Bérard et Mabile en 1898, affirment l'efficacité de l'arsenic contre les accidents de la médication thyroïdienne.

Plus tard, Pécus en 1900 préconise l'acide arsénieux sur les tumeurs variqueuses et obtient des résultats.

Simonesco en 1901 recherche si le traitement cacodylique prolongé peut amener des phénomènes d'intoxication · il recherche également les modifications dans les organes, mais n'obtient aucun accident.

En 1903, signalons les recherches de Barthe-Denigès sur les localisations de l'arsenic.

Marschall et Ryan mettent en évidence la rétention de l'arsenic par le charbon animal.

Segalle recherche l'arsenic dans les organes et confirme les résultats d'Armand Gautier.

En 1905, Blarez et Denigès, montrent que l'arsenic normal se trouve dans les tissus à des doses plus fortes que celles signalées par Brouardel.

En 1906 Cloetta, dans une série de recherches sur l'accoutumance à des doses croissantes d'acide arsénieux, a mis en évidence que l'absorption par l'intestin de l'acide arsénieux solide à dose massive est faible.

En 1908, Maurel et Arnaud, font une communication au sujet de l'influence de la voie d'administration sur les doses minima mortelles d'arséniate de soude.

La même année Maurel fait une communication sur la diarrhée produite par l'administration d'arséniaté de soude.

En 1915, on montre que l'acide arsénique est 300 fois plus actif que l'acide arsénieux sur le cœur de la grenouille.

Strathy en 1921, montre que l'emploi de l'arsénobenzol retarde l'intoxication arsenicale. Mythenoëre étudie les arsénobenzènes, leur composition, leur toxicité.

En 1923, Sendraïl et Pons, font une communication sur le traitement de l'eczéma du chien par le cacodylate de soude à haute dose, après avoir fixé la dose minima mortelle.

La même année le Dr Bru recherche et compare la toxicité chez le chien, de l'arsenite, l'arséniaté de soude et la liqueur de Fowler.

En 1924, M. Douville publie un important travail sur les arsénobenzènes en thérapeutique vétérinaire.

En 1924, Doyon et Policard font une communication sur l'intoxication suraiguë par l'acide arsénieux et montrent qu'il existe un rapport entre les lésions hépatiques et la teneur en fibrine du sang.

DEUXIÈME PARTIE

LES COMPOSÉS MINÉRAUX DE L'ARSENIC EMPLOYÉS EN THÉRAPEUTIQUE VÉTÉRINAIRE LEUR TOXICITÉ

Nous n'étudions particulièrement dans ce travail que la liqueur de Fowler, mais il nous était impossible de parler de sa toxicité, sans envisager rapidement les différents arsenicaux minéraux actuellement utilisés en médecine vétérinaire au point de vue de leur toxicité.

Et pour cette étude, notre expérience personnelle n'étant pas suffisante, nous avons eu recours à l'exposé de M. le P^r Porcher, auquel nous faisons de larges emprunts.

D'abord l'arsenic qui en raison de son insolubilité et son inaltérabilité relative ne peut être considéré comme toxique.

Bayen a pu faire ingérer à des chiens jusqu'à 4 grammes d'arsenic pur.

Orfila et Chevalier prétendent avoir obtenu un commencement d'intoxication avec l'arsenic métallique ; ceci est peu probable car l'arsenic est difficile à obtenir pur et renfermait sans doute de l'As³ O³.

Schmidt et Brett Schneider prétendent que l'arse-

nic serait inoffensif mais deviendrait toxique en s'oxydant à l'air.

L'oxydation de l'arsenic et sa transformation en acide arsénieux s'effectuant facilement à la température ordinaire, cette propriété suffit à expliquer l'action toxique exercée sur les mouches par l'arsenic.

Chez le lapin et le cobaye, cette toxicité bien qu'inférieure à celle d'As² O³ est encore très marquée, puisque chez le cobaye, la dose nécessaire pour tuer en une fois 1 kilogramme d'animal en moins de vingt-quatre heures est de 0 gr. 0145.

Chez le lapin par voie intra-veineuse elle est de 0 gr. 0086.

Launoy signale le chiffre de 0 gr. 0083 pour tuer en quelques jours, un cobaye de 500 grammes par injection intra-péritonéale. Mais l'oxydation n'est pas le seul mécanisme chimique qui fait apparaître ou exagère les propriétés toxiques : l'hydrogène arsénié est extrêmement toxique.

Parmi les composés minéraux journellement employés dans notre médecine, citons :

L'acide arsénieux.

L'arsénite de potassium, base de la liqueur de Fowler.

L'arséniate de sodium.

Le trisulfure (orpiment) obtenu par précipitation.

Malgré le nombre considérable de travaux et observations, relatifs à l'empoisonnement arsenical

nous sommes loin d'être exactement renseignés sur la dose toxique exacte de l'acide arsénieux.

L'acide arsénieux serait moins toxique que l'acide arsénique d'après Woëlhler et Frendis. Sa toxicité est cependant grande. Girbal admet qu'il est inoffensif jusqu'à 12 milligrammes chez l'homme.

Taylor admet comme limite inoffensive 2 grains $\frac{1}{2}$ il donne comme chiffre toxique 5 à 10 centigrammes.

Lachèze fils d'Angers dit que chez l'homme 6 milligrammes peuvent produire des accidents sans gravité ; 1 à 3 centigrammes des signes d'empoisonnement et 5 à 10 centigrammes la mort. Tardieu signale 0 gr. 15 comme dose mortelle. D'après Rouyer enfin il suffit de 3 milligrammes pour 1 kilogramme pour donner la mort en huit heures ; de 2 mgr. 15 pour 1 kilogramme pour donner la mort en vingt-quatre heures ou vingt-cinq heures ; de 0 gr. 0006 pour faire naître les symptômes d'empoisonnement.

Ces chiffres sont impossible à apprécier, car il est difficile de déterminer la dose absorbée et une partie du poison peut être rejetée par les vomissements, la pénétration se faisant presque toujours par le tube digestif.

Brouardel dit qu'il faut tenir compte de la variation de toxicité individuelle, qui est importante dans les cas d'ingestion ; mais ces expériences étaient faites sur des cobayes et sur des lapins, il ajoute qu'on ne saurait conclure des animaux à l'homme,

la toxicité variant avec l'espèce pour une même voie d'introduction et une même dose.

Chez le chien, l'acide arsénieux dissous dans l'eau, détermine la mort à la dose de 0 gr. 0025 par kilogramme et en portant l'acide arsénieux dans l'estomac à l'aide d'une sonde, il faut arriver à la dose de 0 gr. 06 ou 0,07 par kilogramme pour déterminer la mort à coup sûr dans les vingt-quatre heures.

Certaines circonstances retardent l'action du poison ; notamment la présence de matières grasses dans les aliments.

Brouardel trouve que la dose mortelle d'acide arsénieux pour le cobaye, et en injections sous-cutanée serait de 1 mgr. 3 par 100 grammes d'animal.

En injection intrapéritonéale 1 mgr. 6 ; pour l'acide arsénieux introduit dans le tube digestif, les résultats sont peu constants, la dose mortelle oscillant entre 2 à 3 milligrammes pour 100 grammes d'animal.

Chez le lapin le même auteur a trouvé pour dose mortelle en injection sous-cutanée 1 milligramme pour 100 grammes d'animal ; en injection intraveineuse 0 mgr. 70 ; par le tube digestif entre 2 et 3 milligrammes.

La toxicité paraît être plus grande pour les jeunes animaux.

Mais l'acide arsénieux est plus toxique à poids égal que les arsénites solubles et cependant il a une action moins rapide que ceux-ci, parce qu'il n'entre

en dissolution que lentement et difficilement. Cependant l'acide arsénieux en raison de sa causticité, et de son action antiparasitaire est employé pour exercer une action locale ; il entrera d'une part, dans la préparation des caustiques et sera taillé en trochisques, pour être introduit dans les fistules rebelles à la cicatrisation.

D'autre part, il sera donné à l'intérieur en nature, sans grand succès d'ailleurs, pour combattre certains parasites intestinaux et à l'extérieur en solution et cette fois en donnant de bons résultats, contre la gale du mouton.

Ce sont les sels alcalins, très solubles de l'acide arsénieux, moins ceux de l'acide arsénique, qui sont employés à l'intérieur.

Dans tous les cas, leur toxicité ne diffère pas beaucoup de celle de la dose d'acide arsénieux qui leur correspond, ainsi qu'il résulte des expériences de Rouyer sur ses chiens.

Les expériences de Rouyer et Brouardel déterminent avec rigueur le pouvoir toxique de l'As³O₃. Il est considérable mais il est indispensable de faire remarquer qu'il s'agit du composé en solution aqueuse, car dès l'instant qu'on envisage l'anhydride en poudre les divergences les plus grandes apparaissent entre les auteurs.

La justification de ces divergences trouve ces raisons de multiples côtés.

La voie gastro-intestinale, est entre les diverses voies d'administration des médicaments ou des toxi-

ques, la plus aléatoire. Avec elle il devient difficile de définir la quantité toxique avec précision.

L'appareil gastro-intestinal des chiens ne ressemble pas à celui des ruminants, qui possèdent de vastes compartiments où les aliments stagnent plus ou moins et dans lesquels en raison de l'abondance de ces derniers la matière médicale éprouve une telle dilution qu'il est sage et prudent d'avouer notre ignorance des conditions qui président à son absorption possible.

D'autre part, si le médicament est donné sous forme de poudre, il se dissout avec lenteur.

L'anhydride arsénieux, comme beaucoup de poudres minérales, ne se laisse pas facilement mouiller par l'eau ; elles s'entourent d'une atmosphère gazeuse, ce qui tend à empêcher le contact avec le dissolvant, avec les liquides digestifs dans le conduit intestinal.

L'acide arsénieux peut donc cheminer dans l'intestin sans être solubilisé pour être finalement évacué par l'anus.

Varodez a donné jusqu'à 2 grammes d'As²O en poudre à des chèvres sans les intoxiquer.

Les observations de Doyon et Morel sont encore plus frappantes.

L'acide arsénieux est administré à l'état solide soit par voie stomacale, soit par voie sous-cutanée.

Par l'estomac la poudre a été donnée soit au moyen d'une sonde, après avoir été broyée avec l'huile ; soit incluse dans des morceaux de viande.

Dans un cas un chien de 10 kilogrammes a reçu chaque jour pendant quatre mois un gramme d'acide arsénieux solide par la sonde, à la fin de l'expérience il avait engraisé de 2 kilogrammes.

Ils donnent, dans une deuxième expérience, à plusieurs reprises à des chiens plusieurs grammes d'acide arsénieux cristallisé dans un cas à la dose massive de 18 grammes, sans provoquer ni vomissement, ni diarrhée, ni le moindre symptôme d'empoisonnement; par contre, des quantités infiniment moindres d'acide arsénieux introduites sous la peau amènent la mort au bout de peu de jours; aussi concluent-ils que l'acide arsénieux cristallisé peut donc ne pas être absorbé chez le chien par l'intestin.

L'acide arsénieux se conduirait ici comme du sable, corps inerte, qui serait rejeté par les excréments.

Rouyer, dit qu'il faut invoquer cette raison pour expliquer l'immunité des habitants de Styrie et du Tyrol et c'est avec des restrictions de même ordre qu'il faut admettre l'opinion qui fait passer les moutons pour réfractaires à l'arsenic.

Cahen et Orfila ont obtenu des résultats contradictoires sur des moutons. En face d'une observation dans laquelle on signale la parfaite innocuité d'une forte dose, donnée *per os* on en placera d'autres relatant la surprise désagréable d'une mort faisant suite à l'administration de doses relativement élevées.

« Certains vétérinaires, écrit M. Porcher ont
« signalé les accidents mortels survenus chez le
« cheval à la suite de dose de 4 à 5 grammes d'acide
« arsénieux administré par la voie buccale dans le
« but de combattre des larves d'oestre.

« On ne peut également qu'être très embarrassé
« quand on voit un mouton ne pas être incommodé
« par une dose de 32 grammes d'acide arsénieux,
« alors que Durechou signale la mort d'une vache
« qui n'en avait reçu que 5 grammes par jour, pen-
« dant deux jours, soit en tout 10 grammes. Detroye
« signale qu'avec une dose journalière de 2 grammes
il obtient une fistule dans le réseau chez une
« vache, action nécrosante locale aboutissant à la
« perforation. L'action toxique de la poudre est
« plus certaine quand l'acide arsénieux est donné
« à jeun que lorsqu'il est ingéré avec des aliments. »

Pour donner une explication des expériences, comme celle de Doyon et Morel, au cours desquelles, chez le chien il fut permis de constater la non-nocivité de doses fortes d' As^3O^3 données par la bouche, on a attribué aux corps gras la propriété de retarder l'absorption d'acide arsénieux et conséquemment d'en atténuer les accidents toxiques.

Nous avons étudié plus loin l'influence exercée par ces corps gras sur l'absorption de la liqueur de Fowler; notre sujet a résisté pendant vingt-quatre heures.

L'acide arsénieux est donc un médicament à manier avec prudence.

La seule médication à laquelle il répond sous cette forme vise certains parasites intestinaux ; il vaut mieux dans ce cas avoir recours à d'autres anthelmintiques.

Quant au traitement de l'emphysème, ajoute M. Porcher pourquoi ne pas s'adresser à la liqueur de Fowler donnée dans la boisson ? N'est-elle pas plus commode, plus certaine dans ses effets que le classique paquet d'arsenic administré dans du son frisé ?

La liqueur de Fowler, soluté contenant des arsénites de potasse, probablement un mono et un bipotassiques est communément employée chez le chien, où les accidents sont rarement signalés aux doses actuellement employées.

Cependant nous le verrons, il existe des sensibilités individuelles, et comme pour l'acide arsénieux il est quelquefois difficile d'arriver à fixer, pour certaines voies, sa limite de toxicité.

TROISIÈME PARTIE

INTOXICATION PROVOQUÉE PAR L'INTRODUCTION D'UNE SEULE DOSE DE LIQUEUR DE FOWLER.

A.— DOSE MINIMA MORTELLE.

Fixer d'abord la dose minima mortelle, c'est-à-dire la plus petite quantité d'un agent capable de tuer un kilogramme d'animal tel a été notre but.

Tous les expérimentateurs n'accordent pas à cet agent le même temps pour produire le résultat certain ; nombre d'entre eux ont considéré comme telles, celles qui sont suivies de mort immédiate.

Les doses auxquelles on arrive sont probablement supérieures à la réalité. En effet, l'absorption par les voies hypodermique musculaire, gastrique, demandent toujours un certain temps de sorte que lorsqu'on cherche à déterminer la dose nécessaire pour déterminer la mort immédiate l'animal succombe non à la quantité injectée, mais à la quantité absorbée et rien ne nous indique quelle est la différence entre ces deux quantités.

Cet inconvénient est encore exagéré quand on opère par la voie gastrique surtout chez les herbivores, ce que nous avons déjà vu plus haut, ou

avec des agents insolubles comme le calomel et l'acide arsénieux.

D'autres expérimentateurs, au contraire prolongent trop fortement l'intervalle entre le moment de l'administration et la mort.

Pour toutes ces raisons, comme le dit Maurel, il est préférable de considérer, comme dose minima mortelle, celles qui sont suivies de mort dans les quelques heures qui suivent l'intoxication, en accordant un temps variable suivant les voies d'absorption : quelques heures pour la voie sanguine ou sous-cutanée et un temps un peu plus long pour la voie gastrique.

B. — VARIATION DE LA TOXICITÉ

L'organisme subissant l'action d'un médicament à haute dose, réagit différemment et suivant le mode de pénétration de cette dose, et suivant l'état de la voie de pénétration.

Comme pour la plupart des intoxications, l'organisme présente une susceptibilité individuelle difficile à prévoir et que le P^r Landouzy appelait « coefficient de toxicité » ce n'est pas seulement l'individu dans son ensemble qui présente une sensibilité variable, mais chaque appareil, chaque organe en particulier.

Maurel et Arnaud en 1908 font remarquer l'influence de la voie d'administration sur les doses

minima mortelles d'arséniate de soude, et arrivent à ces conclusions après avoir expérimenté sur des grenouilles et des lapins :

1^o Que la voie gastrique est 4 fois moins active que l'hypodermique et seulement 2 à 3 fois moins que la voie veineuse.

2^o Que pour la grenouille la voie musculaire est trois fois plus active que la gastrique.

Nos expériences nous ont également montré qu'il existait des variations de toxicité suivant la voie d'administration, et aussi suivant l'individu, et suivant l'âge.

Nous avons ensuite étudié les différents symptômes présentés par nos animaux, et enfin nous avons pratiqué l'autopsie, examiné les lésions macroscopiques et les lésions microscopiques du foie.

C. — VARIATION DE LA TOXICITÉ SUIVANT LE MODE DE PÉNÉTRATION.

Nous avons choisi les trois modes les plus employés en thérapeutique pour l'administration d'un médicament.

1^o La voie veineuse,

2^o La voie sous-cutané,

3^o La voie gastrique.

Nos résultats sont beaucoup plus précis que dans les intoxications par doses répétées ; nous avons trouvé une dose unique qui nous paraît précise

calculée par kilogramme d'animal et qui injectée sous la peau et dans les veines donne à coup sûr la mort dans les neuf ou dix heures qui suivent les injections.

La dose mortelle est plus variable pour les ingestions par le tube digestif ainsi que nous le verrons plus loin.

D. — INJECTION PAR VOIE SOUS-CUTANÉE

Nos expériences ont porté sur quatre chiens, les injections sous-cutanées nous ont semblé un peu moins toxiques que les injections intraveineuses.

La dose minima mortelle calculée en gouttes par kilogrammes d'animal, nous a semblé être de XII gouttes par kilogramme soit 0 gr. 350 de liqueur de Fowler par kilogramme, soit 0 gr. 00 28 d'arsenic par kilogramme.

Bru signale comme dose toxique limite qu'il ne faut pas dépasser la dose de 0 gr. 0025 d'arsenic par kilogramme environ XI gouttes de liqueur de Fowler par kilogramme.

Nos expériences nous ayant donné la mort à 12 gouttes semble donc venir confirmer celle de Bru.

Le chien n° 1, 15 kilogramme, âgé de 13 mois, a reçu X gouttes par kilogramme, soit CL gouttes et a résisté.

Le chien n° 2, chien commun, 18 mois, a reçu XI gouttes par kilogramme et a résisté.

Le chien n° 3, âgé de 2 ans XI gouttes et 1/2 après avoir été très malade et a résisté.

Le chien n° 4, âgé de 12 ans a reçu XII gouttes par kilogramme et a succombé.

E. — INJECTION PAR VOIE INTRA-VEINEUSE.

Nos injections furent faites à la saphène ; comme il était aisé de le prévoir, l'action du toxique se fait sentir plus rapidement et les premiers symptômes apparaissent quelques minutes après l'injection par voie sous-cutanée, nous le verrons, les premiers symptômes ne sont apparus que vingt minutes après l'injection. La dose minima mortelle nous a semblé être entre XI et XII gouttes par kilogramme.

Nous avons injecté au premier chien, la dose de CCL gouttes soit XII gouttes par kilogramme, le chien a succombé. Nous adressant à un chien de 15 kilogrammes ayant à peu près le même âge et de même race, nous lui avons injecté 165 grammes soit XI gouttes par kilogramme. Le chien a résisté.

Le troisième chien a succombé à l'injection de XII gouttes par kilogramme.

Un chien âgé de 3 ans ayant reçu XI gouttes $1/2$ par kilogramme a résisté.

Cependant, signalons qu'un chien très commun, miséreux, 18 kilogrammes, habitué à résister à la fatigue et à la faim (chien abandonné) a résisté à la dose de CCXVI gouttes soit XII gouttes par kilogramme.

Nous nous sommes alors demandés s'il n'existerait pas des variations avec le genre de vie du sujet et si les chiens de luxe, pékinois, loulous,

ne seraient pas plus sensibles à l'action du toxique que le chien du berger, habitué à la vie en plein air, et aux privations de toute nature.

Au chapitre des variations individuelles, nous y avons consacré quelques lignes.

F. — ABSORPTION PAR LE TUBE DIGESTIF.

L'absorption de doses élevées par voie buccale, est de l'expérimentation illusoire car sous l'influence du toxique, les animaux vomissent abondamment et se débarrassent d'une grande partie du poison.

Aussi est-il très difficile, sinon impossible, de déterminer la dose minima mortelle, mais ce qui est certain c'est que la dose est de beaucoup supérieure à celle employée par les autres voies.

De plus nous avons à tenir compte ici de nouveaux facteurs de variations.

Le toxique a une action variable suivant l'état de plénitude ou de vacuité de l'appareil intestinal, suivant la nature des corps ingérés.

Nous avons donc successivement étudié l'action du toxique sur l'animal à jeun.

L'animal ayant mangé normalement ;

L'animal ayant reçu un repas de graisses.

Bru a déjà étudié l'action du toxique sur un chien à jeun et il signale qu'il a pu faire absorber à un chien de 12 kilogrammes 40 centimètres cubes de liqueur de Fowler et ceci sans inconvénient.

Reprenant cette dose supérieure de dix fois à

la dose toxique administrée par voie sous-cutanée ou la voie veineuse nous avons adminitré MCDLXII gouttes, $1/2$, soit 65 cmc. à un chien de 13 kgr. 5 environ une heure après le repas. La liqueur fut donnée dans du lait.

Le chien a nettement manifesté l'intoxication par des vomissements, de l'accélération circulatoire et respiratoire sans abaissement ni élévation de température, mais ces symptômes ont duré environ trois heures et le chien quoique très abattu a très bien résisté, et le soir reprenait son eau et son repas, comme si rien n'avait existé.

Dans une deuxième expérience nous avons voulu voir si les graisses absorbées en même temps que la liqueur de Fowler, diminueraient ou retarderaient les accidents comme l'a soutenu Chapuis. Nous devons, en effet noter que la thèse de Chapuis. n'a pas reçu un accueil unanimement favorable et a été vivement combattue par Papadakis. Pour celui-ci les effets toxiques de l'arsenic se manifestent avec une rapidité variable, de façon décroissante, suivant que ce poison est ingéré en même temps que l'albumine, le lait, la viande cuite, le beurre, le café ou le pain.

Brouardel, parlant de l'influence des corps gras écrit : « La plus grande différence dépend de l'état, « de vacuité ou de plénitude de l'estomac, et de la « plus ou moins grande solubilité de la matière. »

Nous avons donc fait prendre, à un chien, un repas exclusivement composé de graisses.

Le matin au réveil, nous lui avons présenté 1/2 kilogramme de graisse de veau et de mouton ; le chien sans la moindre répugnance a ingéré la totalité de ces graisses.

Immédiatement après nous lui avons administré une dose de liqueur de Fowler de MDCCXXXII gouttes, supérieure aux doses données à un premier chien à jeun et à un deuxième chien ayant pris un repas normal.

Dans les cinq ou dix heures qui ont suivies, notre chien n'a présenté aucun vomissement, ni diarrhée, une légère accélération des grandes fonctions nettement moins accusée que dans le cas d'un repas ordinaire.

Vingt-quatre heures après l'administration, le chien était encore en vie.

Mais le soir vers six heures, le chien semble inquiet, agité, il se couche, se relève, se couche à nouveau, semble souffrir de coliques, fait entendre quelques plaintes, présente une baisse de la température, et succombe vers 8 heures.

La graisse paraît donc avoir ralenti l'absorption de la liqueur de Fowler, et les accidents ne se sont produits que plus tard, après l'absorption des graisses qui ont pendant environ vingt-neuf heures agi à la façon d'un vernis protecteur.

L'élimination de ce toxique ne pouvant se faire que par la voie intestinale, et par la même très lentement, les graisses ont été absorbées avant

l'élimination totale du toxique, celui-ci encore en quantité suffisante a déterminé la mort.

L'autopsie nous a montré des lésions de congestion du foie, des reins et des poumons.

Variations avec l'âge.

L'âge du sujet exerce une influence certaine sur la toxicité et nous avons pu constater expérimentalement la sensibilité des jeunes et des vieux sujets à la liqueur de Fowler.

Les adultes résistent mieux.

Cette sensibilité particulière des vieux s'explique clairement si l'on tient compte de la perméabilité des émonctoires (peau, tube digestif, poumons, reins), ou des organes qui comme le foie emmagasinent le poison ou le neutralisent.

Les accidents pathologiques nombreux et divers qui se sont succédés au cours de l'existence des vieux chiens ont plus ou moins altéré les éléments anatomiques des organes émonctoires et leurs fonctions sont généralement troublées.

Dans ces conditions, on comprend que l'élimination se fasse plus lentement ; et le toxique, se trouvant en contact pendant un temps plus long avec les cellules des organes d'élimination, aggrave les lésions qu'on trouvait déjà.

Nous avons pu mettre en évidence l'influence de la non intégrité des organes éliminateurs ; nous avons chez un chien en administrant de la teinture

de cantharides réalisé une néphrite, dont nous avons laissé l'évolution se produire une dizaine de jours.

Le chien a alors succombé à la dose de X gouttes de liqueur de Fowler, dose moins forte de II gouttes par kilogramme.

Nous parlions plus haut, de l'intervention de secours de l'intestin, nous avons pu constater en effet chez ce chien, et chez d'autres vieux sujets que les symptômes d'intoxication s'accompagnaient de diarrhée.

Ce fait curieux corrobore les constatations déjà faites en 1908 par Maurel. Celui-ci observe des accidents diarrhéiques sur des lapins intoxiqués par l'arséniate de soude ; de plus il note que la diarrhée apparaît à des doses moindres par la voie gastrique.

Il écarte alors l'idée de l'action directe de l'arséniate de soude sur la muqueuse digestive et considère la diarrhée comme un acte de suppléance de la part de l'intestin aidant la voie rénale à éliminer l'arséniate de soude, et à ce titre en clinique il faudrait la respecter ; il ajoute que la résistance des sujets, a été mieux assurée dans les cas où la diarrhée s'est montrée que dans ceux où elle a fait défaut.

Cette hypothèse semble d'une réelle importance au point de vue de la pathologie générale et elle peut s'appliquer à un certain nombre de cas de diarrhée qui apparaissent, au cours des infections et des auto-infections qui se produisent par d'autres voies que la voie gastrique, et dans ce cas il serait

plus utile de la respecter, et même de la favoriser que de la combattre.

La diarrhée ne commence que lorsque l'urine est albumineuse ce qui semble confirmer l'hypothèse émise par l'auteur précité.

Pour terminer cette étude de l'influence de l'âge indiquons que pour nos jeunes chiens, au-dessous de 6 mois, la dose mortelle nous a semblé être de XI gouttes c'est-à-dire très peu inférieure à la dose mortelle de l'adulte.

Variations avec l'individu.

Nous avons cherché à savoir si la susceptibilité individuelle jouait un rôle important dans les intoxications aiguës dans les différents modes de pénétration.

A vrai dire par les voies sous-cutanées et veineuses, nous n'avons rien constaté chez nos chiens, et nous avons observé la constance presque absolue de la dose mortelle pour 1 kilogramme d'animal.

Signalons cependant à nouveau le cas du chien de berger âgé de 3 ans ayant supporté une dose légèrement supérieure à la dose mortelle (XII gouttes), tandis qu'un chien fox-terrier plus petit habitué à une vie moins rude a succombé à une dose légèrement inférieure.

Les petits chiens ratiers, loulous, pékinois seraient donc plus sensibles à la liqueur de Fowler que nos gros chiens de berger, de chasse ou de rue.

Avant d'administrer une dose toxique, par le tube digestif, nous avons toujours administré une dose légèrement plus forte que la dose thérapeutique, pour étudier la sensibilité individuelle, nous n'avons jamais rien constaté.

Cependant, on nous a signalé le cas d'un chien soigné dans les hôpitaux d'Alfort, qui a présenté des vomissements et de l'accélération respiratoire et circulatoire à la suite de l'administration de X gouttes de liqueur de Fowler.

Quinze jours plus tard ce même chien recevait X nouvelles gouttes de liqueur de Fowler, sans présenter le moindre signe d'intoxication.

Faut-il voir dans ce cas une sensibilité particulière de l'individu, nous ne le pensons pas ; nous avons tendance à penser que, dans la circonstance les troubles que le sujet a présentés étaient dus à une toute autre cause que l'intoxication arsénicale.

Nous avons cependant tenu à signaler ce fait.

SYMPTOMATOLOGIE

Après avoir injecté ou fait ingérer des doses massives de liqueur de Fowler, nous avons pris la température, compté les mouvements respiratoires et les battements du cœur des sujets soumis à nos expériences, en observant les malades jusqu'à complète disparition des symptômes jusqu'à leur mort.

I. — TEMPÉRATURE.

L'arsenic a été considéré parfois (Trousseau, Graves), comme pyrétogène.

On semble avoir pris, chez l'homme, pour une élévation de température la sensation de chaleur épigastrique accompagnée de coloration du visage qui résulte de l'ingestion de doses élevées d'arsenic.

Pour Manquat, Rabuteau, Lesses, Sée, le médicament abaisse la température d'une manière notable.

Cet abaissement pourrait aller chez les animaux jusqu'à 6 degrés sous l'influence de doses élevées.

Nos chiens au point de vue de la température peuvent se classer en deux grandes catégories : les chiens ayant résisté à l'intoxication ; et les chiens ayant succombé.

1° Chez les premiers nous avons constaté une réaction thermique assez forte dans les cinq ou six heures qui suivirent l'injection avec un maximum qui atteignait quelquefois 40°5, écart de deux degrés avec la température normale.

La courbe de température s'élève graduellement : à partir de la quatrième ou cinquième heure. La courbe descend plus rapidement qu'elle n'est montée ; en même temps les symptômes diminuent d'intensité et trois heures environ après le maximum elle est redevenue normale, après être descendue quelques dixièmes au-dessous de la normale.

Dans les cinq ou six heures qui suivent, la température est tombée dans un cas à 38° 2.

2° Dans la catégorie des chiens qui ont succombé, la température quelquefois après une élévation de quelques dixièmes de degré, baisse généralement dans les deux heures qui suivent l'injection, et continue à baisser assez rapidement jusqu'à la mort.

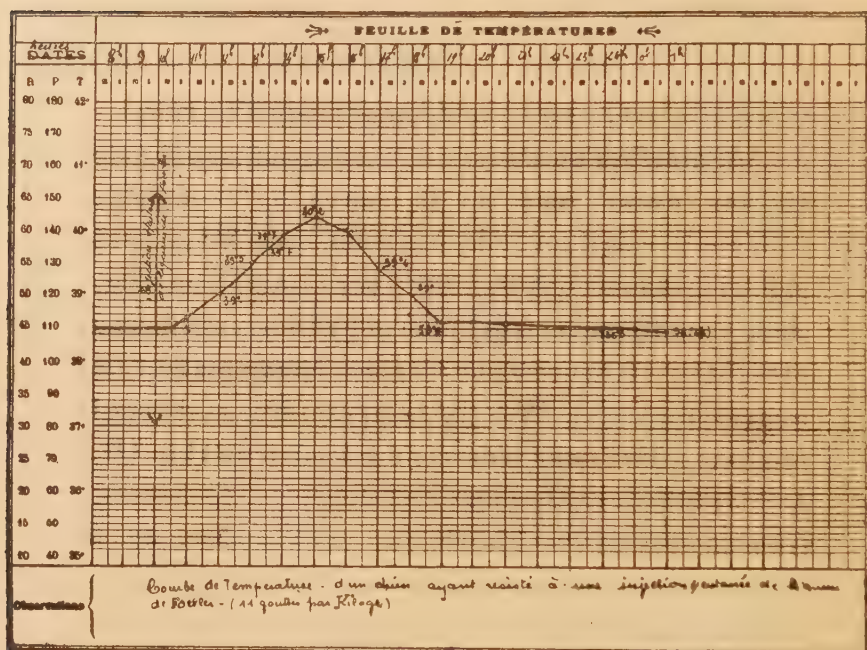
C'est ainsi qu'un chien de 21 kilogrammes âgé de 10 ans ayant reçu à 10 heures à la saphène CCL gouttes de liqueur de Fowler environ XII gouttes par kilogramme soit 0 gr. 0028 par kilogramme d'arsenic métallique ou 0 gr. 01 d'anhydride arsénieux a présenté à 11 heures une légère augmentation de température. De 38° 5 la température a d'abord remonté à 38° 8 pour redescendre à partir de 11 h. 1/2. A midi elle avait diminué de 1 degré ; à 15 heures, trois heures après l'injection, était à 36° 5 et à 20 heures environ, soit dix heures après l'injection, le chien mourait à 34° 9, soit 3° 6 au-dessous de la température normale.

Les deux graphiques qui suivent montreront la différence de réaction, entre les deux groupes de chiens.

La température peut donc permettre, nous semble-t-il, de porter un pronostic sur l'évolution de l'intoxication. Une hypertermie indiquerait un pronostic favorable.

Cette réaction n'existe cependant pas dans tous les cas ; c'est ainsi qu'un chien de 2 ans ayant reçu CLXV gouttes de liqueur de Fowler à la jugulaire,

a vu sa température baisser immédiatement et assez lentement après l'injection ; deux heures après l'injection, elle avait baissé de 4/10 de degré puis res-



tait stationnaire pendant trois heures pour redevenir normale dix heures après l'injection.

II. — CIRCULATION

On sait que sous l'influence de faibles doses d'acide arsénieux la circulation est accélérée chez les animaux à sang chaud.

Les doses moyennes, augmentent d'abord, puis diminuent le nombre de battements du cœur, et

Lisser ajoute que les doses élevées produisent immédiatement la diminution des battements du cœur ; cette action de l'arsenic ne porterait pas directement sur le myocarde, qui conserve longtemps, le



pouvoir de réagir, mais sur le pneumogastrique que de petites doses affaiblissent, d'où accélération des pulsations et, sur les ganglions cardiaques qui sont excités par de faibles doses et qui d'après Notagel et Rossback sont affaiblis par des doses élevées.

G. Sée a vu le même médicament accélérer plutôt que ralentir les battements du cœur.

La liqueur de Fowler à base d'acide arsénieux, devait nous amener à des constatations parallèles.

Nous avons remarqué que les battements du cœur deviennent plus rapides, quelques minutes après la pénétration du poison par voie sous-cutanée ou intra-veineuse.

Pour obtenir les mêmes effets, il faut attendre un quart d'heure lorsqu'on administre le médicament par la voie gastrique.

Voici ce que nous ont donné nos expériences.

OBSERVATION I

Chez un chien de 12 ans, berger, dont les battements normaux étaient de 90 à la minute, le pouls monte à 114, cinq minutes après l'injection.

Vingt minutes après l'injection le nombre des systôles est de 120.

Vingt-cinq minutes après l'injection le nombre des systôles est de 145.

Dans la suite les battements sont devenus si rapides qu'ils sont indénombrables et forment à l'auscultation un mouvement sourd et continu.

OBSERVATION II

Un deuxième chien, 18 mois, reçoit une injection de liqueur de Fowler à la saphène. Battements normaux 95

cinq minutes après l'injection les battements montaient à 148 et ne descendaient à 108 que dix heures après l'injection.

OBSERVATION III

Un chien de 10 kilogrammes, 18 mois à 2 ans reçoit CLXV gouttes en injection sous-cutanée. Battements normaux 92.

Ici le mouvement d'ascension est moins rapide. Il faut dix minutes pour voir les battements monter à 120 et vingt-cinq minutes pour atteindre 150 ; à ce moment les battements sont si rapides, qu'il devient impossible de suivre le rythme du cœur, d'autant que la bête a des tremblements qui augmentent la difficulté de l'examen.

Le lendemain matin, le cœur avait repris les battements normaux 92.

Chez ce chien, circulation, respiration, et température ont augmenté en même temps.

OBSERVATION IV

Chien de berger croisé 13 kgr. 500, 15 mois. Battements normaux 95, reçoit à jeun MCDLXII gouttes de liqueur de Fowler.

Les battements montent progressivement :

Atteignent 105 un quart d'heure après l'ingestion

—	124	une demi-heure	—
—	142	trois quart d'heure	—
—	148	une heure	—
—	174	deux heures	—

A partir de ce moment, les battements redescendent progressivement pour redevenir normaux dix heures plus tard. Suivant Hardy, Buquet, Gribles, Betries, Hérard, l'arsenic diminue et peut même faire disparaître les palpitations.

Le premier chien présentait avant l'injection une arythmie rythmique remarquable.

Cette arythmie, a complètement disparu pendant la période d'accélération, durant laquelle le cœur avait son rythme normal.

L'arythmie a repris dès la disparition des symptômes d'intoxication.

Caractères du pouls.

Le pouls en général est au début bondissant, très dur et facile à saisir bientôt cependant, il devient si rapide qu'il est impossible de distinguer 2 pulsations consécutives.

Progressivement les phénomènes s'atténuent et pour les uns, ceux qui résistent, il redevient normal, tandis que pour ceux qui succombent, le pouls devient lent et faible. Quelques minutes avant la mort il est à peine sensible.

Action sur les globules.

Vers 1912, certains travaux ont remis en question l'hyperglobulie arsenicale.

Le plus grand nombre d'auteurs Rocas, Stefanelli, Mendel, Hutchinson, Bartou, Billet, Nicole, etc... ont constaté une augmentation du taux de l'hémoglobine.

En revanche Sterling, Delpeuch, Bradford, Wilcoks, Brouardel, Baumann auraient vu l'arsenic diminuer la quantité de globules rouges chez les individus sains et malades.

Ces résultats contradictoires sont difficiles à interpréter, on est conduit à admettre que l'arsenic a été employé à des doses thérapeutiques dans un cas, et toxiques dans l'autre.

Dans nos expériences, nous avons cru constater une légère augmentation du nombre des globules, dans les intoxications chroniques.

Il est probable que les arsenicaux donneraient naissance dans l'organisme à une quantité d'hydrogène arsenié qui déforme et dissout certains globules rouges avec mise en liberté d'hémoglobine qui se retrouve sous forme de cristaux et ceci diminue notablement le pouvoir respiratoire du sang et de l'organisme qui va lutter de deux façons :

1° Par l'accélération respiratoire qui résulte de l'excitation du centre respiratoire par l'accumulation de CO^2 ;

2° Par la fabrication de nouveaux « commis voyageurs » en oxygène.

III. — RESPIRATION.

Les troubles de la respiration sont assez caractéristiques et quelques minutes après l'injection sous-cutanée ou intraveineuse, les mouvements respiratoires augmentent en nombre et en intensité.

Nous pensons que deux causes peuvent être données à ce phénomène.

1^o Le toxique ayant une action hémolytique diminue le pouvoir respiratoire du sang qui ne peut plus amener aux cellules, la quantité d'oxygène qui leur est indispensable ; le sang se charge alors de CO² dont on connaît le rôle d'excitant du centre respiratoire.

2^o D'autre part cette phase d'accélération respiratoire succédant à la pénétration du poison est due, pensons-nous, à l'élimination de l'arsenic par la voie pulmonaire.

OBSERVATION . I

Chien de 15 kilogrammes, 18 mois reçoit CLXV gouttes de liqueur de Fowler en sous-cutanée.

La respiration avant et au moment de l'injection est de 17 mouvements par minute.

Elle passe à 20 10 minutes après l'injection

—	22	1/2 heure	—
—	24	3/4	—
—	26	1	—

Elle s'y maintint pendant deux heures puis la respiration devint progressivement normale.

Le lendemain le chien ayant résisté la respiration était revenue à 18, c'est-à-dire à un chiffre légèrement supérieur à celui du début.

OBSERVATION II

Chien brun 21 kilogrammes ; 12 ans ; tumeur cancéreuse.

Avant l'injection respiration à la minute 18

19 minutes après l'injection elle passait à 28

20	—	—	30
----	---	---	----

1/2 heure	—	—	45
-----------	---	---	----

Et s'y maintenait entre 45 et 50 pendant une heure puis devenait de moins en moins fréquente, jusqu'à la mort.

Chez tous nos autres chiens, nous avons constaté une accélération semblable.

Troubles digestifs.

Ce sont surtout ces troubles qui nous ont frappé et ceci dans tous les modes d'expérimentation.

Ces troubles sont nombreux et les plus fréquents ; d'ailleurs il sont tellement habituels, que la plupart des auteurs les ont signalés comme typiques de la première phase d'empoisonnement.

On pourrait croire que ces troubles sont dus à l'action directe, irritante, de la liqueur de Fowler, sur la muqueuse digestive lorsqu'on administre le toxique par la voie buccale ; mais ces troubles apparaissent également, lorsqu'on injecte la liqueur de Fowler en sous-cutanée, en intra-veineuse et plus rapidement qu'en ingestion.

L'animal intoxiqué présente des vomissements et de la diarrhée.

1° Les vomissements varient dans leur apparition avec le mode d'administration, avec le sujet, l'état de l'estomac et le contenu de celui-ci.

Les vomissements apparaissent quelques minutes (5 à 8 en moyenne) après l'injection de liqueur de Fowler sous la peau ou dans les veines. Dans ces conditions l'état de vacuité et le contenu importent peu.

Les efforts de vomissements semblent cependant plus nombreux et plus douloureux à jeun.

Lorsque la liqueur de Fowler est administrée en ingestion dans du lait, les vomissements sont apparus plus tardivement vingt minutes, une demi heure plus tard, c'est-à-dire au moment même de l'apparition des autres symptômes : accélérations respiratoire et circulatoire ; ce qui semble prouver, que ces vomissements ne sont nullement dus au contact de la liqueur de Fowler, et de la muqueuse gastrique.

Brouardel dans ces expériences sur les cobayes a constaté que les accidents étaient beaucoup plus rapides chez les animaux à jeun.

Le Docteur Bru n'a constaté aucun accident, chez un animal à jeun ayant reçu *per os* une forte dose de liqueur de Fowler.

Nos expériences, nous ont montré, que ces vomissements apparaissent pour une dose identique celle

utilisée par Bru, vingt minutes après l'ingestion, chez les animaux ayant mangé ;

2° Que serait maintenant l'influence du contenu gastrique ?

Pour Chapuis, les corps gras absorbés en même temps que l'arsenic diminueraient et retarderaient les accidents, opinion vivement combattue par Papadakis, dans sa thèse en 1883.

Notre expérience semble confirmer l'idée émise par Chapuis.

Un chien ayant reçu un repas exclusivement composé de graisses (1/2 kilog de graisses de mouton et de bœuf) n'a présenté aucun vomissement durant vingt-quatre heures alors que le chien témoin, présentait ces accidents vingt minutes après l'ingestion.

Les graisses semblent donc retarder l'absorption du toxique, et par là même retarder les accidents, Les vomissements sont apparus trente heures après l'ingestion des graisses et du toxique.

Les vomissements, quant à leur nature, sont d'abord alimentaires, bientôt ils deviennent muqueux brunâtres et de moins en moins abondants.

Une seule fois, le vomissement contient des filets d'un sang rouge, inaltéré, qui ne devait pas provenir de l'estomac.

Le chien ayant reçu l'injection à la saphène, le sang y avait perlé quelques minutes, peut-être l'animal avait-il léché le point d'injection. En tout cas après les premiers vomissements, ces filets de sang ne furent plus trouvés dans les suivants.

La diarrhée a, quasi constamment, accompagné les vomissements ; d'abord le chien éliminait des excréments d'une consistance normale, mais progressivement ils devinrent mous et finalement c'était une diarrhée jaune, puis muqueuse, traduisant un mouvement péricaltique intense.

Nous avons montré précédemment, le rôle de secours, joué par l'intestin, dans les intoxications et montré que la diarrhée apparaissait plus vite chez les vieux sujets dont le rein est lésé.

Imbert, Gouleyre, signalent dans leurs observations des vomissements sanguins, des selles sanguinolentes et des hémorragies intestinales (empoisonnements de St-Denis). Nous n'avons rien constaté de semblable chez les sujets soumis à nos expériences.

Troubles nerveux.

Ces troubles sont signalés par de nombreux auteurs

Hiffeld observa une paralysie de l'oreille chez un chien intoxiqué par l'arsenic.

Merveaux, Maret et Durande eurent une paralysie du train postérieur, chez un chien auquel ils avaient fait boire de l'aqua Toffana.

Beco, qui fit d'ailleurs des injections sous-cutanées de liqueur de Fowler, fut moins heureux que Scolosuboff et Alexander qui ont obtenu quelques cas de paralysie.

Iægger rapporte le cas de paralysies arsénicales, chez les oiseaux.

Gaillard, en 1784, présente à la Société de Médecine légale une femme dont les membres inférieurs avaient été paralysés à la suite d'absorption à hautes doses de liqueur de Fowler.

Voici ce que Brouardel écrit à propos des paralysies arsenicales.

« Elles débutent un temps variable après l'ingestion du poison, de quelques jours à quelques semaines, quelquefois quelques mois, lorsqu'il y a eu absorption d'une dose unique. »

Un chien berger beauceron, 14 kilogrammes, ayant en injection sous-cutanée reçu CL gouttes de liqueur de Fowler et auquel durant l'expérience nous avons présenté de l'eau, n'y prêta d'abord aucune attention. Au bout d'une demi-heure le chien s'approcha et voulu boire, pendant dix minutes notre chien lapa l'eau, sans faire baisser le niveau.

Le même phénomène se produisit trois heures après l'absorption du toxique.

En l'observant de très près, nous avons constaté que le chien prenait l'eau de la langue, mais presque aussitôt celle-ci retombait.

Nous lui avons alors proposé de la viande, le chien le pris mais la macha un quart d'heure sans pouvoir l'ingérer.

Une heure plus tard le chien prenait viande et eau normalement.

Nous avons pensé qu'il s'agissait là d'une paralysie momentanée des muscles de la déglutition.

Un deuxième chien brun, 21 kilogrammes, 12 ans,

ayant reçu une dose toxique de liqueur de Fowler, a présenté des troubles de la motricité deux heures après l'injection, et quelques minutes avant la mort il essayait vainement de se lever, le train postérieur n'obéissait plus, et il retombait lourdement sur le sol.

Cette chute s'opérait toujours du même côté.

Troubles des survivants.

Dans les semaines qui ont suivi, nous avons observé quelques troubles chez les survivants.

Ils sont de 3 ordres :

- 1^o Des lésions cutanées locales ;
- 2^o Un épaissement de la peau ;
- 3^o Une chute de poils.

1^o *Lésions cutanées locales.* — Après chaque injection sous-cutanée et malgré toutes les précautions aseptiques prises, nous avons observé la formation d'un énorme abcès dans les jours qui ont suivi l'injection.

Au bout de trois ou quatre jours l'abcès s'ouvrait et laissait une lésion nettement circulaire comme taillée à l'emporte pièce, à fond rosé bourgeonnant. Après cicatrisation, on voyait apparaître autour de la cicatrice un poil luisant fourni, très fin, très souple, frisé, tandis que sur les autres régions du corps le poil s'en allait par touffes.

2^o La peau s'épaissit dans toutes les parties mais surtout au point d'injection. En ces points l'aiguille

pénètre difficilement et peut même se briser quelquefois.

Ce fait signalé par de nombreux auteurs s'observe plus couramment lors d'intoxication chronique.

3° *Chute de poils*. — Cette particularité a été également signalée par Brouardel chez les cobayes et les lapins. Fait absolument constant, écrit-il, et ceci quelque soit le mode de pénétration, l'animal perd ses poils en grande quantité, on peut les arracher par poignées, il y a des espaces entièrement nus. Ce fait semble dû à l'élimination de l'arsenic par la peau

Nos observations corroborent entièrement les faits indiqués par Brouardel ; nos chiens ont présenté une chute de poils pendant les sept ou huit semaines qui ont suivi l'injection.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les autopsies des animaux ayant succombé à l'administration d'une dose toxique de liqueur de Fowler, nous ont permis de constater certaines lésions du poumon, du rein, du foie, et du tube digestif.

LÉSIONS DU POUMON.

Ces lésions, constantes, se traduisent par de la congestion pulmonaire.

Nous avons attribué cette congestion à l'hyper-

fonctionnement de l'organe et à son rôle éliminateur. L'élimination se fait très rapidement par cette voie : le mode de pénétration semble avoir peu d'influence quant à l'intensité des lésions, cependant les lésions nous ont semblé plus accusées dans l'administration par le tube digestif.

Les lésions occupent parfois toute l'étendue du parenchyme. Elles sont rouges noirâtres, ne crépitant pas à la pression ; et à la section, elles présentent un écoulement aqueux sanguin, ayant le caractère de l'apoplexie pulmonaire. Cette lésion était surtout très nette et très accusée chez l'un de nos chiens.

LÉSIONS DU FOIE.

Les lésions du foie sont également constantes.

Elles se traduisent surtout par une hypertrophie de l'organe, par des modifications de consistance et de couleur. Chez un chien berger de 12 mois, l'hypertrophie était très nette et l'organe avait presque augmenté du tiers de son volume normal ; elle s'accompagnait d'une congestion intense de l'organe.

Quant à la consistance ; elle est totalement modifiée, le tissu hépatique devient mou, friable, cédant à la moindre pression, indice d'une dégénérescence.

Les modifications de couleur sont dues à la congestion et à la dégénérescence.

Presque tous nos chiens ont présenté de la con-

gestion hépatique. Le foie était rouge, violacé et parfois noirâtre.

A la section, nous avons récolté un sang noirâtre visqueux.

Dans deux cas, seulement, nous avons observé des taches de couleur feuille morte, et le tissu hépatique en ces points était plus friable (lésions de dégénérescence). L'examen histologique nous a montré les lésions déjà décrites par Lolliot et de nombreux auteurs.

La bile recueillie après la mort est de couleur vert noirâtre et laisse un dépôt noir après repos.

Le foie est un des organes qui paraît le plus atteint et il semble que les composés arsenicaux aient une prédilection particulière pour cet organe. Elle doit être rattachée au rôle prédominant de la veine porte dans l'absorption intestinale et à la fonction éliminatoire et sécrétoire de la glande hépatique.

La *Rate* est souvent violacée et hypertrophié.

Le *Pancréas* nous a paru normal.

Les *Reins* présentent des lésions de congestion avec très souvent un pointillé hémorragique dans la zone corticale.

Parfois on observe des lésions accentuées de néphrite (sclérose du rein) qui préexistaient à l'intoxication ;

LÉSIONS DU TUBE DIGESTIF.

Ici les lésions sont constantes et accusées à l'estomac et à l'intestin.

Elles ne sont pas dues seulement à l'absorption mais surtout à l'élimination, au rôle de secours joué par l'intestin.

Pour Lolliot les lésions du tube digestif ne sont pas constantes et consisteraient surtout en extravasations sanguines siégant chez l'homme sur le gros intestin et sous la dépendance des modifications du sang.

Pour Orfila, écrit Brouardel, les escharres rencontrées parfois dans l'estomac seraient le résultats non de l'action locale, mais de l'absorption du toxique arsenic, elles se rencontrent en effet, dans le cas où l'absorption s'est faite par une autre voie que le tube digestif.

Dans nos observations, l'estomac nous est toujours apparu avec une muqueuse plissée grisâtre.

Mais les lésions typiques apparaissent à l'intestin, lésions de congestion intense dont l'intensité varie avec le siège.

La première partie de l'intestin, 60 centimètres environ, n'a jamais présenté aucune altération mais, subitement, au niveau de l'ampoule de Vater et après celle-ci nous observions, et c'est là un phénomène constant, des lésions intenses de congestion. Cette congestion augmente jusqu'au cæcum,

puis disparaît dans les dernières parties de l'intestin où l'on rencontre des excréments jaunes noirâtres, quelquefois, mais très rarement hémorragiques. Dans les secteurs congestionnés, les plaques de Peyer étaient épaisses et boursouflées.

Cette congestion se traduisait par une dilatation des capillaires de la muqueuse, et des points hémorragiques étoilés ressemblant aux pétéchie que l'on observe sur la muqueuse nasale d'un cheval atteint d'anasarque.

OBSERVATIONS PERSONNELLES

I. — INTOXICATION AIGUE

a) Injection par voie sous-cutanée.

OBSERVATION I

Chien de berger Beauceron, 14 kg. 5, âgé de 18 mois.

Température avant l'injection : 38°5.

Pouls avant l'injection : moyenne, 95 à la minute.

Respiration avant l'injection : moyenne, 18 à la minute.

Arythmie rythmique.

Le chien reçoit à 10 heures du matin CL gouttes de liqueur de Fowler en injection sous-cutanée, soit X gouttes par kilogramme, soit 4 gr. 412 de liqueur de Fowler. Soit 0 gr. 29 par kilogramme.

Un gramme de liqueur de Fowler (XXXIV gouttes), correspond à 0 gr. 01 d'anhydride arsénieux, poids moléculaire 198 et 0 gr. 0075 d'arsenic métalloïdique.

A 10 h. 5. — Cinq minutes après l'injection le chien est inquiet, agité.

10 h. 8. — Vomissement brun jaune spumeux, le pouls monte à 140.

Respiration normale 18. Température 38°5.

10 h. 20. — Le chien se lève, se recouche.

10 h. 30. — Filets de salive visqueux aux commissures des lèvres.

Pouls 140. Respiration 20.

10 h. 35. — Le chien se couche, paraît moins agité.

10 h. 45. — Pouls 145. Température 38°6. Respiration 22 à la minute.

10 h. 55. — Deuxième vomissement spumeux, peu abondant.

11 h. 35. — Pouls 156. Température 39. Respiration 24.

Discordance des mouvements respiratoires, le chien a soif, il essaie de boire sans y réussir et pendant dix minutes, il lape sans faire baisser le niveau de l'eau.

Midi. — Le chien semble plus calme, et manifeste l'envie de dormir, cependant le pouls est rapide, les mouvements respiratoires sont de 28, et la température reste à 39°.

13 heures. — Le chien essaie vainement de boire, il mâche la viande qui lui est présentée, sans pouvoir la déglutir.

Vomissements nombreux, accompagnés de diarrhée jaunâtre.

Mouvements respiratoires 26. Pouls 145. Température 39°8.

14 heures. — Mouvements respiratoires 24. Pouls 150. Température 39°9.

15 heures. — Le chien prend sa pâtée, l'appétit paraît excellent.

15 h. 10. — Vomissement alimentaire.

Mouvements respiratoires 26. Pouls 125. Température 40°2.

16 h. 40. — Mouvements respiratoires 23. Pouls 143. Température 40°.

17 h. — Mouvements respiratoires 21. Pouls 135. Température 39°4.

17 h. 10. — Le chien prend sa pâtée et s'endort.

18 h. 3. — Mouvements respiratoires 21. Pouls 130. Température 39°2.

19 heures. — Mouvements respiratoires 20. Pouls 120. Température 39°.

20 heures. — Mouvements respiratoires 18. Pouls 108. Température 38°7.

Le lendemain au matin. Mouvements respiratoires 20.

Pouls 92.

Température 38°5.

Le chien s'est très vite remis, et dès le soir, il reprenait sa vie habituelle, comme si rien ne s'était passé ; il semble cependant très fatigué dans les jours qui suivent et reste couché, ne se levant que pour prendre ses repas. Quelques jours plus tard, un abcès se formait au point d'injection. Et trois à quatre jours plus tard, la peau se nécrosait, laissant une coupe circulaire, à l'emporte-pièce et à fond rosé, le chien perdait ses poils par touffes.

L'analyse d'urine recueillie au cours de l'expérience, nous a permis d'y déceler la présence d'arsenic.

OBSERVATION II

Chien 15 kilos, 18 mois.

Température avant l'injection 38°7.

Pouls 92.

Respiration 17.

Le chien reçoit en injection sous-cutanée CLXV gouttes de

liqueur de Fowler, soit 4 gr. 841, ce qui fait 11 gouttes par kilogramme.

L'injection est faite à 9 h. 50.

9 h. 58. — Premier vomissement accompagné d'une accélération des grandes fonctions. Les mouvements respiratoires sont de 20 ; le pouls monte à 128 ; la température est de 38°8.

10 heures. — Nouveau vomissement alimentaire, abondant.

Mouvements respiratoires, à la minute 22. Pouls 135. Température 39°.

10 h. 1/2. — Agitation extrême, le sujet se lève, se couche, se relève. Mouvements respiratoires 24. Pouls 150. Température 39°3.

10 h. 40. — Nouveau vomissement spumeux et alimentaire.

11 heures. — Mouvements respiratoires 24. Pouls 143. Température 39°4.

17 heures. — Le chien dort depuis une demi-heure et paraît calme.

Les mouvements respiratoires sont descendus à 24.

Le pouls à 130.

La température à 39°6.

18 heures. — Le chien se lève pour prendre le lait que nous lui présentons. Les mouvements respiratoires sont de 20.

Le pouls de 130.

La température de 39°4.

19 heures. — Le chien dort. Mouvements respiratoires 20.

Pouls 112.

Température 38°5.

21 heures. — Mouvements respiratoires 16.

Pouls 104.

Température 38°4.

Le lendemain 11 janvier. Le chien est gai et ne semble pas avoir trop souffert. Mouvements respiratoires 15.

Pouls 95.

Température 38°1.

Le soir la température remonte à 38°4.

Le chien dans le courant de cette journée, manifeste un excellent appétit.

Le chien plus agité a cependant résisté, à la dose de XI gouttes et demie par kilogramme.

Dans les semaines qui suivent, il a perdu son poil par touffes comme le précédent.

OBSERVATION III

Chien fox blanc brun 10 kilogrammes âgé de 2 ans.

Température avant l'injection 38°3.

Pouls avant l'injection 93.

Respiration avant l'injection 15.

Le chien reçoit CXVIII gouttes soit XI gouttes 1/2 par kilogramme soit 3 gr. 411 de liqueur de Fowler, ou 0 gr. 341 par kilogramme.

10 h. 35. — Le chien paraît inquiet.

10 h. 40. — Premiers vomissements alimentaires, nous notons à cet instant les mouvements respiratoires qui passent à 18 le pouls qui a monté rapidement à 120, la température reste stationnaire.

10 h. 45. — Nouveaux vomissements alimentaires, le chien paraît très abattu et ne prête aucune attention à ce qui se passe autour de lui.

11 heures. — Nouveaux vomissements, cette fois jaunâtres et glaireux, les mouvements respiratoires montent à 22, le pouls à 135 est nettement perceptible, fort et dur, la température est de 38°5.

11 h. 1/4. — Agitation marquée, filets de salive aux commissures, la température reste la même, mais les mouvements respiratoires ont encore augmenté, et atteignent 26 à la minute, le pouls et les battements du cœur également atteignent 148.

11 h. 1/2. — Nouveaux efforts de vomissements qui aboutissent à l'élimination d'un mucus visqueux.

Mouvements respiratoires 29. Pouls 148. Température 38°8.

12 heures. — Le chien refuse l'eau qui lui est présentée, et semble toujours abattu et inquiet quoique moins agité.

Mouvements respiratoires 30. Pouls 153. Température 38°8.

Entre 12 et 13 heures défécation, suivie d'une diarrhée jaunâtre.

13 heures. — Mouvements respiratoires 30. Le pouls devient très rapide, et il nous est impossible de distinguer deux pulsations consécutives, il est cependant dur et fort. Le cœur est aussi agité et nous ne pouvons arriver à dénombrer les battements. La température monte à 39°8. Diarrhée muqueuse.

15 heures. — Quelques efforts de vomissements, peu nombreux.

Mouvements respiratoires 38. Pouls 154 en moyenne. Température 40°1. Cette réaction nous paraît un excellent pronostic. La diarrhée persiste, légère.

16 heures. — Le chien prend la viande, le pain et autres mets qui lui sont présentés.

Mouvements respiratoires 30. Pouls 144. Température 40°1.

13 heures. — Température 39°4. Pouls rapide, plus net 154.

14 heures. — Le chien reste couché et semble dormir, température 39°. Pouls 140. Respiration 23.

15 heures. — Température 39°2. Pouls 134. Respiration 23.

16 heures. — Température 38°7. Pouls 120. Respiration 22.

17 heures. — Température 39°5. Pouls 108. Respiration 20.

18 heures. — Le chien prend le repas qui lui est présenté, et prend son eau comme la veille.

Température 38°3. Respiration 18. Pouls 102.

23 h, 15. — Température 39. Pouls 115. Respiration 18.

Le lendemain matin :

7 h. 30. — Température 38°1. Pouls 95. Respiration 18.

13 heures. — Température 38°2. Pouls normal. Respiration normale.

15 h. 15. — Température 38°2.

18 heures. — Température 38°2.

La température reste à 38°2 jusqu'au surlendemain où elle revient à 38°5.

Le chien a résisté.

OBSERVATION IV

Chien brun 21 kilogrammes, 12 ans. Tumeur cancéreuse.
Pouls 90. Température 38°5. Respiration à la minute 18.

Ce chien reçoit CCXL gouttes de liqueur de Fowler en sous-cutanée, soit XII gouttes par kilogramme, ou en poids 7 gr.354 ou 0 gr.350 par kilogramme.

L'injection est faite à 10 h. 35.

10 h. 40. — Le chien est inquiet et agité.

10 h. 45. — Le chien vomit des matières alimentaires.
Mouvements respiratoires 28.

10 h. 55. — Pouls 120. Température 38°5. Mouvements respiratoires 30.

11 heures. — Nouveaux vomissements, défécation. Mouvements respiratoires 45. Pouls 145. Température 38°7. Les efforts de vomissements sont violents et accompagnés de tremblements musculaires, le chien a la queue basse, les reins bombés, faciès anxieux.

11 h. 25. — Violents efforts de défécation, aboutissant au rejet d'excréments jaunâtres fétides.

La température baisse 38°.

Midi. — La température tombe à 37°2, et les extrémités sont déjà froides, le pouls est plus lent, il tombe à 122.

13 heures. — La température est de 37°, et le pouls est de 100. Les mouvements respiratoires sont excessivement difficiles à percevoir en raison des tremblements musculaires.

14 heures. — Le pouls tombe à 88 ; la température à 36°4.

15 heures. — Le sujet refuse l'eau, le lait, la viande, qui

lui sont présentés, la température tombe à 35°2, le pouls à 60.

16 heures. — L'animal s'est couché sur le côté, et aboie de temps à autre, plaintes, les membres sont froids, la température tombe à 35°7.

17 heures. — Température 34°9. Mouvements respiratoires 36 à la minute.

18 heures. — Le sujet agonise, à une température de 34°8.

Autopsie. — Le sang est noir, poisseux ; caillot noir, au cœur, qui ne présente aucune lésion macroscopique.

Le poumon gauche est congestionné, et présente à la section un écoulement roussâtre.

Le poumon droit est normal, et ne montre que des lésions banales d'anthracose.

Le foie présente quelques taches jaunes (nécrose insulaire).

La rate est violacée, et très nettement hypertrophiée.

Le pancréas est normal.

L'estomac n'a rien de particulier et offre une muqueuse plissée gris noirâtre.

L'intestin ne présente aucune lésion avant l'ampoule de Vater, dans la suite on trouve des lésions intenses de congestion qui vont en augmentant jusqu'au cæcum, pour disparaître dans les dernières parties de l'intestin et le rectum, où les excréments sont jaunes et non hémorragiques.

La vessie est complètement vide, la muqueuse est plissée et montre quelques points hémorragiques.

Le rein présente de vieilles lésions de néphrite, avec un pointillé hémorragique dans la région corticale.

La bile recueillie, est vert noirâtre et donne après vingt-quatre heures de repos un dépôt granulé noir.

L'analyse d'urine ne donne rien.

b) Injections intra-veineuses.

Chien 21 kilogrammes, 10 ans, pouls 90. Température 38°5. Respiration à la minute 18.

Injection dans la veine saphène gauche de CCL gouttes de liqueur de Fowler, ce qui fait environ XII gouttes par kilogramme, soit 0 gr. 350 de liqueur de Fowler par kilogramme, soit 0 gr. 0028 d'arsenic par kilogramme. L'injection est faite à 11 heures.

11 heures. — Le chien gémit, se plaint et paraît inquiet. Température 38°8.

11 h. 20. — Le chien vomit, vomissement jaunâtre glaireux, avec quelques filets de sang ; ce sang rouge ne doit provenir que de l'estomac, le chien quelques minutes avant se léchait la saphène où perlaient quelques gouttes de sang. Température 38°5.

Le pouls a passé à 114 est bondissant, rapide et très facile à observer.

11 h. 1/2. — Deuxième vomissement, spumeux accompagné de violents efforts.

11 h. 40. — Pouls 120. Température 38°5.

11 h. 45. — Pouls 145. Température 38°7. Troisième vomissement et violents efforts. Tremblements musculaires, le chien à la queue entre les jambes, l'œil hagard, le rein voussé, des filets de salive apparaissent aux commissures labiales.

12 heures. — Le chien peut encore se lever, mais la mobilité semble atteinte ; le chien se laisse de temps en temps tomber subitement comme une masse, puis tourne toujours du même côté, etc.

12 h. 5. — Violents efforts de défécation, le chien reste immobile, la température baisse 38°.

13 heures. — La température est tombée à 37°2 et les extrémités sont déjà froides. Le pouls est devenu plus lent et tombe à 88.

14 heures. — Température 37°2, le chien a de temps à autre des vomissements muqueux, il refuse l'eau et la viande qui lui sont présentées.

15 heures. — Pouls est excessivement faible presque imperceptible. Température 36°4.

16 heures. — L'animal s'est assis sur le train postérieur, la température est tombée à 35°2, il n'est plus possible de percevoir le pouls, en raison des violents tremblements musculaires.

16 h. 45. — Le chien s'est couché sur le côté gauche, il aboie de temps à autre, les membres sont froids, la température de 35°1.

19 heures. — Température 34°9. Le sujet respire lentement, les mouvements respiratoires sont de 36 par minute.

20 heures. — L'animal succombe.

Autopsie. — Le sang est noir, poisseux, le cœur ne présente aucune lésion macroscopique.

Le poumon gauche est congestionné, présente à la section un écoulement de liquide d'œdème mêlé de sang.

Rien de particulier au foie.

La rate est hypertrophiée ou violacée.

Le pancréas est normal.

L'estomac nous montre une muqueuse gris violacée.

L'intestin ne présente aucune lésion dans la première portion duodénale, puis subitement nous y trouvons des lésions de congestion qui, ici énormes vont en augmentant dans les dernières parties de l'intestin et du rectum. Les excréments sont jaunâtres, sans trace de mœlena.

Lésions de néphrite avec pointillé hémorragique dans la couche corticale. Pas de cystite.

OBSERVATION II

Berger Brie 10 kilogrammes, 18 mois.

Température prise la veille, 38°5.

Pouls : moyenne 95.

Mouvements respiratoires 18.

Le chien reçoit à la saphène C gouttes de liqueur de Fowler, soit X gouttes par kilogramme.

Le chien présente des symptômes analogues à ceux du chien ayant reçu la même dose par voie sous cutanée, des vomissements nombreux, et une légère diarrhée.

La température monte légèrement, deux ou trois heures après l'injection pour redevenir normale dans les dix à douze heures qui suivent.

Les pulsations et les battements du cœur augmentent considérablement, et dépassent 156 ; puis vers la deuxième heure ils deviennent imperceptibles.

Et à partir de la troisième heure ils redescendent progressivement à 95.

Les mouvements respiratoires montent en même temps jusqu'à 30 par minute et reviennent à 18 à la dixième heure.

Le chien prend son repas le soir.

Le lendemain la température descend à 38°₂ et ne remontera à 38°₅ que le troisième jour après l'injection.

Le chien a très bien résisté.

OBSERVATION III

Chien commun 15 kilogrammes, 3 ans.

Température prise la veille 38°₇.

Pouls 90 moyenne.

Mouvements respiratoires, 15.

L'animal reçoit à la saphène, XI gouttes de liqueur de Fowler par kilogramme. Ce chien va présenter des symptômes analogues aux précédents, légèrement plus accusés.

Mais lui aussi résistera.

OBSERVATION IV

Chien épagneul, 20 kilogrammes. Reçoit X gouttes 1/2 par kilogramme, 18 mois.

Symptômes plus accusés, mais réaction thermique moins forte ; très forte accélération des grandes fonctions.

Résiste également.

c) Variations individuelles.

OBSERVATION V

Chien commun, miséreux, 3 ans, habitué à résister à la fatigue et à la faim, 18 kilogrammes, reçoit XII gouttes par kilogramme, soit environ 0 gr. 350 de liqueur de Fowler par kilogramme.

Température de la veille 38°3.

Pouls moyenne, 90.

Mouvements respiratoires 15.

Le chien reçoit à la saphène CCXVI gouttes de liqueur de Fowler.

Après avoir présenté des vomissements, de la diarrhée, de l'accélération respiratoire et circulatoire (le pouls a monté jusqu'à 145, trois heures après l'injection) la température a passé à 39°9, la sixième heure, tous ces symptômes graves d'intoxication, se sont peu à peu atténués, et vingt-quatre heures après l'injection le chien reprenait ses repas, et sa gaîté antérieure.

OBSERVATION VI

Chien ratier, 12 kilogrammes, âgé de 20 mois, reçoit X gouttes de liqueur de Fowler à la saphène. Présente les symptômes déjà décrits et meurt huit heures après l'injection.

Ce chien avait été abandonné, par son maître, parce qu'il devenait méchant et agressif vis-à-vis de son entourage.

C'était un chien vivant presque toujours à l'intérieur, peu habitué aux privations et aux résistances, à la faim et au froid.

II. — INTOXICATION AIGÜE PAR L'ADMINISTRATION « PER OS » DE LIQUEUR DE FOWLER.

OBSERVATION I

Chien de 15 mois, pesant 13 kgr. 500 atteint de chorée ; reçoit MCDLXII gouttes de liqueur de Fowler, immédiatement après un repas ordinaire.

Nous basant sur les travaux du Dr Bru qui a administré, sans inconvénient, à jeun à un chien de 13 kilogrammes MCCCCL gouttes de liqueur de Fowler, et par kilogramme CXII gouttes $1/2$, nous avons administré une dose dix fois supérieure à celle reconnue toxique par la voie veineuse et la voie sous-cutanée.

Au début le chien semble peu incommodé, les premiers symptômes d'intoxication apparaissent au bout de vingt minutes.

L'animal paraît inquiet, des filets de salive apparaissent aux commissures labiales, signes précurseurs du premier vomissement, qui se produit vingt-cinq minutes après l'administration.

L'analyse du vomissement, nous décèle une présence considérable de liqueur de Fowler.

L'examen du cœur, nous donne un nombre de pulsations supérieure à la normale, 124 à la minute.

Il nous a été impossible de pouvoir dénombrer les mouvements respiratoires, les secousses rythmiques de la chorée, dont est atteint ce sujet, masquant les mouvements du flanc.

14 h. 33 (trois quarts d'heure après l'administration). — La température est de 38°4, les pulsations 142.

14 h. 40. — Miction; l'urine est recueillie et analysée, aucune trace de liqueur de Fowler, ni sucre, ni albumine, ni pigments biliaires.

14 h. 42. — Défécation. Excréments jaunes, pas de diarrhée.

14 h. 45. — Nouveaux vomissements alimentaires.

14 h. 50. — Température 38°5. Pouls 142.

14 h. 55. — Défécation. Excréments jaunes mous avec quelques traînées de sang.

15 h. 10. — 148 pulsations.

15 h. 20. — Température 38°40. Le chien paraît plus calme.

16 heures. — Vomissements, diarrhée, le chien expulse dans ses excréments un tœnia entier, y compris le scolex. Température 38°6. Pulsations 174.

16 h. 20. — Le chien est calme, mais semble très fatigué.

16 h. 30 — Température 38°2.

17 heures. — 178 pulsations.

18 heures. — Température 38°2. 160 pulsations.

19 heures. — Température 38°2. 160 pulsations.

En résumé le nombre des pulsations a augmenté jusqu'à 17 heures, la température se maintient à 38°5.

L'intoxication semble, à partir de ce moment, se traduire par un abaissement de la température qui va se maintenir à 38°₂ jusqu'au lendemain.

Nous avons proposé viande et pain et eau au chien, il ne veut rien toucher.

Le chien résiste à l'intoxication, et le lendemain reprend sa vie normale. Cependant l'accélération cardiaque se maintient encore quelques heures.

Matin. — Température 38°₃. Pulsation 120.

Soir. — Température 38°₄. Pulsations 105.

L'analyse du premier vomissement nous avait permis de déceler la présence de la liqueur de Fowler, mais par la suite, nos analyses, ne nous ont rien donné et restent négatives, le médicament ayant déjà pénétré dans l'économie ; il paraît dès lors logique d'attribuer les vomissements ultérieurs à l'intoxication générale.

OBSERVATION II

Administration de liqueur de Fowler après un repas de graisses.

Chienne 15 kilogrammes, 18 mois, reçoit *per os* MDCCXXXII gouttes de liqueur de Fowler une heure après l'administration d'un repas exclusivement composé de graisses de veau, de mouton (1/2 kgr. environ).

Dans les cinq ou six heures qui ont suivi, notre chien n'a présenté aucun vomissement, aucun trouble intestinal, mais seulement une légère accélération du pouls et de la respiration.

Vingt-quatre heures après l'administration le chien était encore vivant.

Mais le soir vers six heures, le chien semble inquiet, agité, semble en proie à des coliques violentes.

L'accélération cardiaque et respiratoire, est considérable. La température de 38°5 tombe rapidement à 37°5 et une heure plus tard à 36°8.

A 20 heures le sujet agonise, la température est de 35°7.

La mort survient une heure après.

La graisse semble donc avoir ralenti l'absorption et retardé les accidents. Précédemment nous avons donné les raisons de ce retard dans l'intoxication.

III. — INTOXICATION PROVOQUÉE PAR L'ADMINISTRATION DE DOSES RÉPÉTÉES DE LIQUEUR DE FOWLER

Dans cette dernière partie de notre travail, nous avons d'abord eu l'idée de suivre le plan suivi dans la première partie et de chercher les conditions de l'intoxication au moyen de doses répétées par les différents modes d'administration :

1° Doses moyennes répétées tous les jours, sous la peau, puis dans l'estomac ; doses moyennes répétées tous les deux ou trois jours, par ces mêmes voies.

2° Doses croissantes à paliers ;

3° Doses croissantes à intervalles répétées.

Nous aurions ainsi suivi la méthode d'étude employée par Brouardel chez le lapin et le cobaye.

Mais il nous a semblé logique de rechercher la plus petite dose qui puisse amener des accidents d'intoxication sensibles.

Nous sommes donc partis de la dose thérapeutique pour nous en éloigner de plus en plus.

Les doses thérapeutiques actuellement conseillées chez nos chiens varient de V à XX gouttes suivant le poids du sujet considéré.

Ces doses sont conseillées ordinairement huit ou quinze jours, trois semaines quelquefois, rarement un mois.

Il est excessivement rare de la conseiller pendant un temps plus long.

Nous avons cherché à savoir s'il ne serait pas possible d'employer la liqueur de Fowler, à des doses plus fortes et pendant le même temps et sans avoir à redouter des accidents d'intoxication.

Nous nous sommes pour cela adressés à 3 chiens.

Le premier a reçu XX gouttes par jour pendant un mois et demi ;

Le deuxième a reçu XXXV gouttes par jour pendant un mois et demi.

Le troisième a reçu LXV gouttes par jour pendant un mois et demi.

Nous avons observé nos chiens chaque jour pendant ces expériences et recherché les accidents d'intoxication.

Chaque semaine nos chiens furent pesés.

OBSERVATION I

Une chienne noire de 13 kgr. 500 très maigre, présentant quelques lésions de gale démocédique à la tête et sur la côte, reçoit *per os* XX gouttes de liqueur de Fowler, environ 1 goutte par kilogramme.

L'expérience commença le 27 mai 1925 et se prolongea jusqu'au 12 juillet 1925.

27 mai 1925. — Température, pulsation et respiration normales.

28 mai 1925. — XX gouttes de liqueur de Fowler.

Température, pulsation, respiration et urine normales.

29 mai et 30 juin. — Rien de particulier, la chienne reçoit, chaque jour, XX gouttes de liqueur de Fowler.

1^{er} juin. — Température 39°2 le matin.

Légère accélération respiratoire ou circulatoire.

Ni albumine, ni sucre, ni pigments biliaires dans l'urine qui paraît plus colorée.

Le chien reçoit XX gouttes de liqueur de Fowler.

Température le soir 38°7.

2 juin. — Température matin 39°2 ; soir 38°9.

Pulsations matin 69 ; soir 66.

Respiration normale.

3 juin. — Le chien reçoit XX gouttes de liqueur de Fowler.

Température matin 39°2 ; soir 39 degrés.

Pulsations matin 80 ; soir 84.

Respiration normale.

Urine normale.

4 juin. — Le chien reçoit XX gouttes de liqueur de Fowler.

Température matin 39°2 ; soir 38°9.

Pulsations matin 86 ; soir 87.

Respiration normale.

5 juin. — Le chien reçoit XX gouttes de liqueur.

Température 38°9, soir 39 degrés.

Pulsations matin 87 ; soir 84.

Urine normale.

6 juin. — Le chien reçoit XX gouttes de liqueur de Fowler.

Poids 13 kgr. 300.

Perte 200 grammes.

Température 39°7.

Pouls 80.

7 juin. — Le chien reçoit XX gouttes de liqueur de Fowler.

Température 39°2.

Pouls 90.

Urine normale.

8 juin. — Température moyenne 39.

Pulsations 90.

Urine normale.

9 juin. — Température 39°2.

Pulsations 88.

Respiration normale.

Urine normale, ni sucre, ni albumine, ni bile.

Présence d'arsenic.

10 juin. — Température 39°4.

Pulsations 86.

Urine sans sucre, sans albumine, sans pigments biliaires.

Le poil est beaucoup plus luisant qu'au début de l'expérience.

La plaque de gale est complètement sèche.

12 juin. — Température 38°9.

Excellent appétit.

Urine normale.

Respiration normale.

13 au 20 juin. — Température moyenne 39°2.

Les poils semblent pousser à la plaque de gale folliculaire.

L'état général s'améliore et la chienne gagne 500 grammes sur son poids initial.

Aucun signe d'intoxication.

20 au 21 juin. — Un mois environ après le commencement de l'expérience, la chienne a gagné 1.500 grammes, un poil frisé et touffu recouvre la plaque de gale démodécique, le chien est très gai, la température, la respiration sont restées normales. Les analyses d'urine nous ont permis de décélérer quelquefois des traces d'arsenic.

25 juin au 10 juillet. — La chienne reçoit chaque jour XX gouttes de liqueur de Fowler, la température varie entre 38°6 et 39°1.

La respiration reste normale.

Les pulsations entre 82 et 88.

Aucun signe d'intoxication.

12 juillet. — A la fin de l'expérience, le chien a gagné 2.500 grammes sur son poids initial.

OBSERVATION II

27 mai 1925. — Un chien braque brun blanc d'un poids de 15 kgr. 1/2, reçoit II gouttes par kilogramme *per os* en tenant compte des pertes inévitables, nous lui administrons

XXXV gouttes de liqueur de Fowler. Température, respiration, circulation normales.

25 mai 1925. — Il reçoit à nouveau XXXV gouttes de liqueur de Fowler à jeun.

30 mai. — Même administration XXXV gouttes à jeun.

1^{er} juin. — Température du matin avant l'administration 39°4. Légère accélération respiratoire et circulatoire, le chien est revenu à la température de 38°7.

La respiration est normale.

Les pulsations normales.

L'analyse d'urine ne décèle aucune trace de liqueur de Fowler.

2 juin. — Le matin avant l'administration des XXXV gr. de liqueur de Fowler 38°6.

Pulsations 86.

Urine renferme de l'arsenic, mais ne contient ni sucre, ni albumine, ni pigments biliaires.

Température du soir 38°8.

Pulsations 88.

Respiration normale.

3 juin. — Température du matin 38°9.

Pulsations 88.

Température du soir 38°7.

Pulsations 86.

L'urine recueillie vers 3 heures de l'après-midi est normale, aucune trace d'arsenic.

4 juin. — Poids 14 kgr. 500. Perte 1 kilogramme. Perte appréciable, mais il nous a été difficile de l'attribuer à l'action de la liqueur de Fowler, car tous les chiens du chenil traités ou non traités ont accusé une perte de poids appréciable.

Certains chiens ont subi durant cette semaine des pertes de poids allant jusqu'à 800 grammes à 1 kilogramme.

La température le 4 juin, au matin est de 39°1 ; soir, 30°9.

Pulsation matin, 90 ; soir, 88.

5 juin au 10 juin. — Moyenne de température matin, 38°6 ; moyenne de température soir, 38°8.

L'analyse d'urine ne décèle ni albumine, ni sucre, ni pigments biliaires.

Pulsations, moyenne matin, 80 ; soir, 83.

10 au 15 juin. — Etat stationnaire.

Le chien est a nouveau pesé le 12 juin.

Il reprend son poids initial à 100 grammes près. L'urine reste normale. La température oscille entre 38°6 et 39°2.

Les pulsations entre 75 et 84.

Aucun symptôme d'intoxication. Le chien reste gai, conserve un excellent appétit, le poil est plus luisant.

15 au 25 juin. — Température au matin moyenne 38°7 ; soir, 38.8.

Pulsations matin, 82 ; soir, 84.

Urine normale. Présence d'arsenic.

Les analyses d'urine sont faites chaque jour, et à des moments différents dans la journée.

Le poids reste sensiblement le même, avec une légère tendance à l'augmentation.

Aucun signe d'intoxication.

25 juin au 1^{er} juillet. — Température moyenne 38°8.

Pulsation 82.

Urine normale.

Poids 16 k. 200. Augmentation 700 grammes.

Les autres chiens n'ont subi aucune augmentation de poids et sont à 100 grammes près, restés au même poids.

1^{er} juillet au 12 juillet. — La température oscille entre 38°7 et 39°4, les pulsations entre 75 et 90.

L'urine reste normale. Le poids atteint 16 kgr.800 à la fin de l'expérience ; le poil semble plus fourni, plus luisant ; à aucun moment il n'est tombé. Aucune modification aux ongles.

En résumé, si l'arsenic est apparu quelquefois dans les urines, le sujet n'a manifesté aucun signe d'intoxication. L'amélioration a été très nette, le chien ayant gagné 1 kgr.200 en un mois.

OBSERVATION III

Un chien berger allemand croisé, d'un poids de 20 kgr.200 reçoit *per os* LXV gouttes de liqueur de Fowler chaque jour, du 27 juin au 12 juillet ; soit environ III gouttes par kilogramme pendant un mois.

Le chien au début de l'administration est en excellent état ; la fourrure est abondante, le poil luisant, les ongles durs et résistants.

Le chien le 27 mai reçoit LXV gouttes de liqueur de Fowler. Aucun trouble après l'absorption.

La respiration reste normale.

Les pulsations et la température également.

L'urine recueillie le soir est normale.

28 mai. — Le chien reçoit la même quantité.

Température matin, 38°5 ; soir, 38°7.

Pulsations matin, 89 ; soir, 90.

Respiration normale.

29 mai. — Température 38°6 ; soir, 38°9.

Pulsations 89.

Urine normale, mais contenant de l'arsenic.

30 mai. — Température moyenne 38°7.

Légère accélération respiratoire et circulatoire.

Urine sans sucre, sans albumine, sans pigments biliaires.

1^{er} juin au 15 juin. — Température moyenne matin 39°3 ; soir, 38°9.

Pulsations matin, 92 ; soir, 93.

Urine sans pigments biliaires, sans albumine.

Des traces de glucose à deux reprises différentes le 12 et le 15 juin environ après trois semaines de médication, qui traduisent l'altération de cellules hépatiques par l'arsenic. Le foie ne peut plus mettre en réserve le glucose assimilé et le laisse passer dans le sang : la glycosurie apparaît comme une manifestation de l'hyperglycémie hépatique. L'arsenic, en quantité notable s'élimine par l'urine.

L'animal au 1^{er} juin a perdu 2 kilogrammes.

15 juin. — Malgré une alimentation soignée et abondante le chien a perdu de nouveau 500 grammes. Perte totale 2 kgr. 500.

15 juin au 20 juin. — Température moyenne au matin 39°3 ; soir 39°2.

L'analyse d'urine nous décèle chaque jour la présence de sucre.

L'élimination de l'arsenic est abondante par cette voie.

Une légère diarrhée depuis le 16 juin.

Les pulsations descendent à 78, mais il devient difficile de lui administrer la liqueur de Fowler. En effet, le chien refuse obstinément vers le 10 juin le lait qui a jusqu'à main-

tenant servi de véhicule au toxique. Pendant quelques jours nous réussissons à lui faire prendre les LXV gouttes de liqueur de Fowler, en employant du pain. Mais bientôt le chien ne touchera qu'au pain non imprégné, et nous devons avoir recours à la patée de viande et de pain. De ce fait la dose de liqueur de Fowler subira de légères variations.

20 juin au 25 juin. — Température moyenne matin, 39°5 ; soir, 39°3.

Pulsations matin, 70 ; soir, 65.

Respiration normale.

Urine avec sucre et arsenic.

Les poils tombent et ont perdu leur luisant caractéristique.

Quelques vésico-pustules apparaissent à l'abdomen.

Le chien a perdu 3 kgr.500 depuis le début de l'expérience

25 juin au 5 juillet. — Température moyenne au matin 39°4.

Température moyenne du soir, 39°

Pulsations matin, 65 ; soir, 60

L'urine contient une plus forte quantité de glucose et de l'arsenic en proportion sensible. La peau semble plus épaisse, et quelques taches pigmentées, deux ou trois, apparaissent à l'abdomen.

Ces pigmentations ont été déjà signalées par de nombreux auteurs, et sont connues sous le nom de Mélanose arsenicale.

5 au 7 juillet. — Température moyenne du matin, 39°2.

Température moyenne du soir, 39°.

Urines avec glucose et arsenic. Un léger engorgement

œdémateux se montre aux membres ; de nouvelles vésicules et vésico-pustules apparaissent à l'abdomen.

7 juillet au 12 juillet. — L'épaississement de la peau est accusé. Cette kératose a déjà été signalée à la suite de l'absorption de doses répétées.

Hardaway rapporte l'observation d'un homme de 28 ans qui prit IV gouttes de liqueur de Fowler, pendant trois ou quatre ans contre l'épilepsie, chez lequel les faces palmaires et plantaires furent atteintes d'un épaississement de l'épiderme de couleur brunâtre.

La température reste à 39° 4 le matin ; 39° 2 le soir.

Les pulsations à 68.

Le poil s'en va par touffes.

L'analyse d'urine nous révèle une légère quantité d'albumine, accusant les lésions du rein.

Poids à la fin de l'expérience 16 kgr. 200,

En résumé, l'intoxication commence dès le 30 mai, environ huit jours après la première administration de liqueur de Fowler.

Elle s'accuse progressivement, par de la diarrhée, la chute de poils, des vésicules et vésico-pustules, des plaques de mélanose de l'épaississement de la peau, enfin la présence de glucose et d'albumine dans l'urine.

Dans nos expériences, nous nous sommes servis de la liqueur de Fowler du codex.

Un gramme de liqueur de Fowler (XXXIV gouttes) correspond à 0 gr. 01 d'anhydride arsenieux poids

moléculaire 198 et à 0 gr 0075 d'arsenic métalloïdique.

Cette liqueur fut préparée par nous, et sa teneur en arsenic vérifiée selon les indications du codex.

CONCLUSIONS

L'exposé précédent nous permet de formuler les conclusions suivantes :

1^o Dans l'intoxication provoquée par l'introduction d'une seule dose de liqueur de Fowler la dose minima mortelle nous est apparue variable avec la voie d'introduction et nous a semblé être :

a) Par voie veineuse XII gouttes par kilogramme et par voie sous-cutanée XII gouttes par kilogramme, soit 0 gr. 350 de liqueur de Fowler par kilogramme, soit 0 gr. 0028 d'arsenic métallique par kilogramme.

b) Par voie digestive nous considérons comme très éloignée la dose minima mortelle ; nous n'avons pu obtenir la mort avec des doses dix fois supérieures à celles administrées par voie veineuse ou sous-cutanée, et, même si l'animal avait succombé il nous eut paru impossible de fixer la dose minima mortelle ; l'animal aurait succombé non à la quantité administrée, mais à la quantité absorbée.

2^o Les corps gras nous ont semblé retarder les accidents, sans toutefois les empêcher.

3^o L'âge du sujet a une influence sur la toxicité : les adultes résistent mieux alors que vieux et jeunes y sont plus sensibles.

4^o Les lésions des émonctoires et particulièrement du rein favorisent l'intoxication malgré l'intervention de secours de l'intestin. Dans l'intoxication aiguë il y aurait intérêt à favoriser la diarrhée.

5° Dans l'étude des accidents d'intoxication chronique, en partant des doses thérapeutiques et en tenant compte du poids des animaux, nous n'avons obtenu des accidents pathologiques qu'à la dose de LXV gouttes par jour soit III gouttes par kilogramme; les accidents ne sont apparus qu'au bout de dix jours. A la dose de XXX gouttes, soit II gouttes par kilogramme administrée pendant un mois et demi nos chiens ont bien résisté. La dose de III gouttes par kilogramme nous a semblé être la dose minima d'intoxication chronique.

Certes nos expériences, faites sur un nombre trop restreint de sujets, ne nous ont pas permis d'apprécier les variations individuelles qui doivent être plus sensibles qu'à l'état aigu.

Sous cette réserve il nous paraît possible d'administrer pendant un mois, II gouttes de liqueur de Fowler par kilogramme (ce qui est fort éloigné des doses actuellement employées), sans avoir à redouter d'accidents.

Il y aurait cependant intérêt semble-t-il avant de mettre en œuvre cette thérapeutique massive de s'assurer par les procédés d'exploration, actuellement employés, de l'intégrité du foie, du rein chargés de neutraliser ou d'éliminer le toxique en excès.

Vu : le Doyen,
ROGER.

Vu : le Président de la thèse.
TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer :
Pour le Recteur de l'Académie de Paris,
Le Vice-Président du Conseil de l'Université de Paris
F. BRUNOT.

BIBLIOGRAPHIE

Brouardel. — L'arsénicisme. Paris, 1897.

Bru. — Les doses toxiques d'arsénite de potasse, d'arséniate de soude et de liqueur de Fowler (Revue vétérinaire, 1923, p. 212).

Cornevin. — Sur quelques points de l'action de l'acide arsénieux (Recueil de Médecine vétérinaire, 1885, p. 574).

Chapuis. — Influence des corps gras sur l'absorption de l'arsenic, 1879. Thèse de Lyon.

Doyon et Policard. — Communication sur l'intoxication par l'acide arsénieux (Bulletin de l'Académie des sciences, 20 février 1909).

Doyon et Maurel. — Résistance du chien à l'acide arsénieux (C. R. de la Société de Biologie, 1906).

Joachinogle (M. G.). — Toxicité comparée de l'acide arsénieux et arsénique (Journal de Pharmacie, 1916).

Jeandelle et Perrin. — Moindre résistance des lapins thyroïdectomisés à l'intoxication arsenicale (C. R. de la Société de Biologie, 1908).

Kaufman. — Traité de thérapeutique vétérinaire, 8^e édition.

Lolliot. — Physiologie de l'arsenic. Thèse de Paris, 1868.

Lecoq. — Toxicité de l'As. métallique (C. R. A. des sciences, 4 avril 1910).

Manquat. — Thérapeutique.

Meillère (G.). — Intoxication arsénicale industrielle (Journal de Pharmacie, 1916).

Marshall Ryan. — Rétention de l'arsenic par le charbon animal (Journal de Pharmacie, 1903).

Maurel. — Fixation des doses minima mortelles, nécessité de cette fixation en thérapeutique (Communication à la Soc de Biologie, 27 novembre 1908).

Maurel-Arnaud. — Sur l'influence de la voie d'administration sur les doses minima mortelles d'arséniate de soude (C. R. Société de Biologie du 23 octobre 1908).

Nicolas (E.). — Existence normale de l'arsenic chez l'homme et les animaux (Journal de Médecine vétérinaire, p. 365, 1921).

Porcher. — Médicaments à base d'arsenic (Revue générale de médecine vétérinaire, 15 février 1911).

Segalle. — Recherche de l'arsenic dans les organes (Journal de Chimie et Pharmacie, 1904).

Willberg. — Résistance des divers animaux à l'arsenic (Bulletin de l'Institut Pasteur, 1913).

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
Anatomie pathologique.....	51
Autopsie.....	51
Absorption par le tube digestif.....	29
Bibliographie.....	87
Conclusions.....	85
Corps gras (Influence des).....	29
Circulation (Troubles).....	38
Diarrhée. Toxique.....	48
Dose minima mortelle.....	24
Digestifs (Troubles).....	45
Foie (Lésions du).....	52
Globules (Action sur).....	42
Historique.....	7
Injectons sous-cutanées.....	27
— intraveineuse.....	28
Intoxication aiguë (<i>per os</i>).....	70
Lésions cutanées locales.....	50
— foie.....	52
— pancréas.....	53
— poumons.....	51
— rate; rein.....	53
— tubes digestifs.....	54
Liqucur de Fowler.....	24
Observations personnelles.....	56

Poils (Chute des).....	51
Pouls (Caractère du).....	42
Symptomatologie.....	35
Toxicité.....	25
Toxicité (des composées arsenicaux minéraux)	15
Toxicité. Variations individuelles.....	34
— — avec âge.....	32
— avec mode de pénétration.....	26
Troubles de la circulation.....	38
— digestifs	45
— nerveux.....	48
— respiratoires	43
— survivants.....	50
Température.....	36

7564. — Imp. de la Faculté de Méd., Jouve et Cie, 15, rue Racine, Paris. — 5-27
